Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Mallach

Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen des subjektiven Selbstempfindens unter Dikalium-Chlorazepat und Alkohol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heinrich Theodor Strohm
aus Tübingen
1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548928_0007

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Mallach

Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen des subjektiven Selbstempfindens unter Dikalium-Chlorazepat und Alkohol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heinrich Theodor Strohm
aus Tübingen
1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. med. H. Haselmann
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Staak (Prof. Dr. med. H. J. Mallach)
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Heimann

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. M. STAAK, sei an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und die vielen mir zuteil gewordenen Ratschläge, Anregungen und Korrekturen herzlich gedankt.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dipl. math. G. SCHUBRING vom Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen für seine Beratung und Unterstützung bei der statistischen Aufarbeitung des Zahlenmaterials.

Herrn Prof. Dr. phil. N. BIRBAUMER vom Lehrstuhl für klinische Psychologie des Psychologischen Instituts der Universität Tübingen danke ich für seine Beratung bei der Auswahl und Zusammenstellung der Fragebogen.

Auch den Mitarbeitern des Instituts für Gerichtliche Medizin der Universität Tübingen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, sei hiermit gedankt. Insbesondere danke ich Herrn Dr. med. G. RAFF für seine Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Versuche sowie Herrn Dr. rer. nat. A. MOOSMAYER für die Durchführung der Analysen und die Beratung in chemischen Fragen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Problemstellung 1

1.2. Klinische Eigenschaften von Dikalium-Chlorazepat 3

2. Methodik

2.1. Probandenkollektiv 5

2.2. Dosierung der Testsubstanzen 5

2.3. Versuchsanordnung 6

2.4. Testverfahren 8

2.4.1. Angstfragebogen "Checkliste" 8

2.4.2. Angstfragebogen "EAS" 9

2.4.3. Befindlichkeits-Skala (B-S') 9

2.4.4. Polaritätsprofile 10

2.4.5. Schlaf-Fragebogen 11

2.4.6. Statistische Auswertung der Fragebogen 12

2.5. Analytik 13

2.5.1. Freies Oxazepam und Nordiazepam 13

2.5.2. Gesamtes Oxazepam und Nordiazepam . . . 13

2.5.3. Gaschromatographische Bestimmung 14

2.5.4. Äthanol 14

3. Ergebnisse

3.1. Chlorazepat-Metaboliten 16

3.1.1. Nordiazepam im Serum 16

3.1.2. Oxazepam im Serum 18

3.1.3. Nordiazepam im Harn 18

3.1.4. Oxazepam im Harn 20

3.2. Äthanol 20
3.3. Angstfragebogen "Checkliste" 22
3.4. Angstfragebogen "EAS" 24
3.5. Befindlichkeits-Skala (B-S') 25
3.6. Polaritätsprofil 29
3.7. Schlaf-Fragebogen 37
3.8. Nebenbefunde 38
4. Diskussion 41
5. Zusammenfassung 52
Tabellen 55
Literaturverzeichnis 79
Lebenslauf 83

1. Einleitung

1.1. Problemstellung

Die Tranquilizer der 1,4 Benzodiazepin-Gruppe gehören zu den gegenwärtig am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Seit der Einführung des Chlordiazepoxid (Librium^{R}) im Jahre 1960 haben sich bis heute 6 weitere Vertreter dieser Medikamentengruppe auf dem Markt etabliert: Diazepam (Valium^{R}), Medazepam (Nobrium^{R}), Oxazepam (Adumbran^{R}), Prazepam (Demetrin^{R}), Lorazepam (Tavor^{R}) und Dikalium-Chlorazepat (Tranxilium^{R}).

Aufgrund ihrer guten therapeutischen Eigenschaften - wie universeller Anwendbarkeit, hoher sedativer Potenz und geringer Toxizität - wurden diese Medikamente bald zu ausgesprochenen Bestsellern auf dem Arzneimittelmarkt, wobei sie offenbar andere Medikamente zu einem gewissen Grad verdrängten bzw. ersetzten: Nach HAASE (1972) ist parallel zur Zunahme des Konsums von Benzodiazepinen eine Abnahme des Umsatzes von Analgetika und konventionellen Schlafmitteln zu beobachten.

Da die Benzodiazepine nicht mit den bekannten Nebenwirkungen vieler Analgetika (Agranulozytose, Magenulcera, Papillennekrosen) behaftet sind und auch - anders als konventionelle, barbiturathaltige Hypnotika - als zum Suizid weitgehend untauglich gelten (LEUTNER 1975), ist diese Entwicklung zu begrüßen. Andererseits stellt sich nun wiederum die Frage nach den Nebenwirkungen der Benzodiazepine. Besondere Bedeutung dürfte in diesem Zusammenhang der Wechselwirkung mit Alkohol zukommen, da die Kombination Tranquilizer-Alkohol häufig angewandt wird.

Als Beispiel sei die Untersuchung von REJENT u. Mitarb. (1976) angeführt: Von 2500 Notfallpatienten, die von Juli bis Dezember 1975 mit Verdacht auf Arzneimittel-Überdosierung ins Krankenhaus eingeliefert worden waren, stand mit

369 Fällen die größte Einzelgruppe unter Diazepam (Valium) und 170 von diesen 369 noch zusätzlich unter Alkohol.

Der Grund für eine solche häufige "Doppelmedikation" mit Alkohol und Tranquilizer mag in der teilweise ähnlichen Wirkungsweise beider Substanzen zu suchen sein: Benzodiazepine werden gegen Depressionen, Unruhe- und Angstzustände, Erregung, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Erwartungsangst vor besonderen Belastungen und psychosomatische Erkrankungen verordnet.

Die genannten Beschwerden und psychischen Störungen sind aber auch schon seit langer Zeit Anlaß zu Alkoholkonsum, nicht selten bis zur Entwicklung von Abususformen. Es liegt daher die Versuchung nahe, beide Substanzen - Alkohol und Tranquilizer - zu kombinieren. Zudem ist in Anbetracht der Verschreibungshäufigkeit der Benzodiazepine und des steigenden Wohlstandsalkoholismus allein die statistische Wahrscheinlichkeit eines Zusammentreffens beider Substanzen recht hoch.

Während nun aber die anxiolytischen, antidepressiven und euphorisierenden Wirkungen von Alkohol als Gegenstand zahlreicher Publikationen schon eingehend erforscht und beschrieben worden sind, (u.a. BATTEGAY 1973, KUSCHINSKY 1974, FEUERLEIN 1975, GRÜNBERGER 1977) sind die entsprechenden Wirkungen bzw. Nebenwirkungen vieler psychotroper Substanzen, insbesondere in Wechselwirkung mit Alkohol, noch weitgehend ungeklärt. Bezüglich der Tranquilizer ist die Kenntnis dieser Wechselwirkungen wichtig für jeden Arzt, der Tranquilizer verschreibt und aus den oben genannten Gründen damit rechnen muß, daß diese mit Alkohol genommen werden sowie für den Psychiater, der Alkohol- und Drogen-Abhängige mit Tranquilizern behandelt. Schließlich ist die Erforschung einer derartigen Interferenz im Rahmen der Arzneimittelprüfung von allgemeinem Interesse.

In der vorliegenden Studie haben wir uns mit dem Tranquilizer Dikalium-Chlorazepat beschäftigt, der 1966 in Frankreich unter dem Markennamen Tranxene^{R} von der Firma Clin-Midy herausgebracht wurde und in der Bundesrepublik Deutschland von der Firma Mack, Illertissen, unter dem Namen Tranxilium^{R} hergestellt und vertrieben wird.

Anhand einer Fragebogenuntersuchung und einer Serie psychomotorischer Tests untersuchten wir subjektive Befindlichkeit und Reaktionsverhalten einer Probandengruppe unter Einfluß von Dikalium-Chlorazepat allein und bei gleichzeitiger Verabreichung von Alkohol. Besondere Beachtung schenkten wir den Fragekomplexen Angst, Depression und Sedierung.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der medizinisch-psychologischen Untersuchungen sowie die speziellen Änderungen, die sich durch die orale Aufnahme von Alkohol oder Tranxilium ergaben, mitgeteilt. Bezüglich der psychomotorischen Untersuchungen sei an dieser Stelle auf die zur gleichen Zeit entstandene Dissertation von W. NUSSER verwiesen.

1.2. Klinische Eigenschaften von Dikalium-Chlorazepat

Nach oraler Applikation wird Dikalium-Chlorazepat im sauren Milieu des Magens praktisch vollständig zu N-Desmethyl-Diazepam (Nordiazepam) decarboxyliert (ROBIN u. Mitarb. 1974). Nordiazepam wird seinerseits innerhalb einer Plasma-Halbwertzeit von ca. 24 Stunden (SKUPIN und FRANZKE 1975) zum Teil in den ausscheidungsfähigen Metaboliten Oxazepam umgewandelt, welcher nach Koppelung an Glucuronsäure im Urin ausgeschieden wird.

Nach oraler Applikation von Chlorazepat ist im Gegen-

satz zu intravenöser Gabe praktisch kein Chlorazepat mehr im Blut oder Harn nachzuweisen. Nur seine Metaboliten Nordiazepam und Oxazepam sind chemisch-analytisch erfaßbar (RAVEUX u. Mitarb. 1969).

Dieser schnelle und vollständige Abbau zu Nordiazepam, welches unter den bisher untersuchten Benzodiazepinen die höchste anxiolytische Wirkung haben soll (CURRY 1974), ist nach DUREMAN und NORRMAN (1975) verantwortlich für die gute anxiolytische Wirkung von Chlorazepat. Im Gegensatz dazu wird Diazepam (Valium^{R}) wesentlich langsamer zu Nordiazepam umgewandelt (KANTO 1974), seine anxiolytische Wirkung setzt entsprechend langsamer ein (ITIL u. Mitarb. 1973), ist aber insgesamt gleich hoch wie die von Chlorazepat (ROBIN u. Mitarb. 1974).

Der Vorzug, den Chlorazepat gegenüber dem häufiger verordneten Diazepam hat, besteht hauptsächlich in seiner geringeren Nebenwirkungsrate (WIERSUM 1972, KASICH 1973), insbesondere der geringeren schläfrigmachenden Wirkung auf die Patienten (COOPER u. Mitarb. 1973, DUREMAN und NORRMAN 1975). Nach SKUPIN und FRANZKE (1975) bewirkt die regelmäßige Einnahme einer Einmal-Dosis von 20 mg Chlorazepat am Abend eine zuverlässig nach 15 bis 20 min. einsetzende Schlafinduktion, am folgenden Tag eine anhaltende anxiolytische Wirkung ohne Sedierung.

Nach einer Zusammenstellung von FREYBERGER und LEUTNER (1974) sind dem Chlorazepat außer den beschriebenen Wirkungen in geringerem Umfang noch muskelrelaxierende, krampflösende und stimmungsaufhellende Wirkungen zuzuschreiben.

Der Dosierungsspielraum von Chlorazepat ist groß: Im Normalfall genügt eine einmalige Tagesdosis zwischen 5 und 50 mg, es wurden aber auch schon Tagesdosen von 800 mg und mehr bei der Tetanusbehandlung gegeben (BERTOYE u. Mitarb. 1972). Die DL 50 liegt für den Menschen etwa bei 300 mg/kg Körpergewicht (Herstellerinformation).

2. Methodik

2.1. Probandenkollektiv

Als Versuchspersonen (VP) stellten sich 14 gesunde männliche Studenten verschiedener Fachrichtungen zur Verfügung. Das Durchschnittsalter betrug 26,3 Jahre, das Durchschnittsgewicht 70,1 kg. Die Probanden waren in unterschiedlichem Maß alkoholgewöhnt. Für aktuellen Tabletten- und Drogenkonsum sowie für manifeste körperliche und geistige Erkrankungen lagen keine Anhaltspunkte vor.

Nach Beendigung der Versuche erhielt jeder Teilnehmer eine finanzielle Aufwandsentschädigung, deren Aushändigung vorher von der Einhaltung der Versuchsbedingungen abhängig gemacht worden war. Auf diese Weise wollten wir sicherstellen, daß das für den Versuchszeitraum erlassene Medikamenten- und Alkoholverbot eingehalten wurde. Außerdem sollte der finanzielle Anreiz die Motivation zur Mitarbeit fördern.

Zusätzlich wurde die Einhaltung der Versuchsbedingungen durch die Probanden durch Stichprobenuntersuchungen überwacht: Bei den im Randomisierungsschema (Tab. 1) hervorgehobenen Versuchen wurden Harnproben dünnschichtchromatographisch auf Arzneimittelwirkstoffe untersucht. In einem Fall wurden Spuren von Pyrazolon, Coffein und Paracetamol gefunden, da der betreffende Proband vorher eine Schmerztablette eingenommen hatte. Die Untersuchung der übrigen Harnproben verlief negativ.

2.2. Dosierung der Testsubstanzen

Die Untersuchung wurde im Doppelblindversuch durchgeführt. Die beiden Versuchsleiter (VL) erhielten für jede Versuchsperson jeweils 2 Kapseln Tranxilium 20 mg und 2 Kap-

seln Placebo, welche äußerlich völlig identisch und mittels eines ihnen unbekannten Randomisierungsschemas (Tab. 1) einzeln verpackt und numeriert worden waren.

Pro Versuchsperson waren je 2 Alkohol- und 2 Nüchternversuche vorgesehen. Der Alkohol wurde in Form von 40 %igem Wodka verabreicht, und zwar in einer Dosierung von 1 g Alkohol pro kg Körpergewicht. Im Nüchternversuch erhielten die Versuchspersonen die entsprechende Menge Wasser.

Die 14 VPn wurden in 7 Gruppen zu je 2 Probanden aufgeteilt, die in 14-tägigem Abstand folgende vier Versuchsarten in randomisierter Reihenfolge zu durchlaufen hatten:

1. Placebo (P/O)
2. Placebo und Alkohol (P/A)
3. 20 mg Tranxilium (T/O)
4. 20 mg Tranxilium und Alkohol (T/A)

2.3. Versuchsanordnung

Den Probanden wurde einige Tage vor den Versuchen Gelegenheit gegeben, sich mit den Fragebogen vertraut zu machen und für den psychomotorischen Teil der Untersuchung an den Testgeräten zu üben.

Am Versuchstag erschienen die Probaden um 17,00 Uhr nach einer Nahrungskarenz von mindestens 3 Stunden und alkoholisch nüchtern. Bis 17,30 Uhr wurden die Instruktionen wiederholt und mindestens einmal an jedem Gerät geübt. Um 17,30 Uhr erhielten die VPn ein Standardabendessen von 1 1/2 Scheiben Graubrot mit Butter und Salami und eine Tasse Pfefferminztee mit Zucker. Damit sollten möglichst gleiche Ausgangsbedingungen für die gastroenterale Resorption der Testsubstanzen geschaffen werden.

Da Dikalium-Chlorazepat in saurem Milieu (Optimum bei pH 1,5) in seinen pharmakologisch aktiven Metaboliten N-Desmethyl-Diazepam (Nordiazepam) umgewandelt wird (s. 1.2.), wollten wir den Magen-pH-Wert nicht durch eine reichlichere Mahlzeit abpuffern und damit den Wirkungseintritt verzögern. Andererseits galt es zu verhindern, daß das Medikament durch den leeren Magen zu schnell in den alkalischen Dünndarm transportiert würde.

Von 18,00 Uhr bis 18,45 Uhr wurden die VPn verschiedenen Testprogrammen unterzogen, und zwar in der Weise, daß jeder Versuchsleiter (VL) seinen Probanden über den ganzen Versuch betreute und jede Versuchsleiter-Probanden-Gruppe von der anderen räumlich getrennt war.

Um den möglicherweise auf die Versuchsergebnisse störend einwirkenden Effekt der persönlichen Beziehung zwischen VP und VL gering zu halten, wurde jeder Proband beim nächsten Versuch nach 14 Tagen dem anderen Versuchsleiter zugeteilt.

Nach Beendigung des Testprogramms erfolgte um 18,45 Uhr die Gabe des Medikamentes.

Um 19,00 Uhr wurden die Getränke verabreicht (Wodka bzw. Wasser), als Trinkzeit standen 15 min. zur Verfügung.

Von 20,00 Uhr bis 21,00 Uhr fand der 1. Retest statt: Das gesamte Testprogramm wurde wiederholt.

Am nächsten Morgen um 8,00 Uhr begann der 2. Retest. Um 9,00 Uhr war der Versuch beendet.

Blutproben zur chemisch-analytischen Auswertung wurden genommen um 18,00 Uhr, 20,00 Uhr, 20,30 Uhr, 21,00 Uhr und am nächsten Morgen um 8,00 Uhr.

Urinproben wurden genommen um 18,00 Uhr, 20,00 Uhr und um 21,00 Uhr. Die VPn bekamen anschließend ein Sammelgefäß für den Nachturin mit nach Hause, das sie am nächsten Morgen wieder abgeben mußten. Die letzte Harnprobe fand um 9,00 Uhr statt.

Die Versuche wurden von Montag Abend bis Freitag Morgen durchgeführt und dauerten zwei Monate.

2.4. Testverfahren

Entsprechend der Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurden Testfragebogen zur Erfassung von Angst, Depression und subjektiver Befindlichkeit eingesetzt. Sie wurden den Probanden pro Versuchsdurchgang einmal, also jedem Probanden insgesamt zwölfmal, vorgelegt.

2.4.1. Angst-Fragebogen "Checkliste"

Es handelt sich dabei um einen Fragebogen, der 1972 am Psychologischen Institut der Universität München von einer Arbeitsgruppe unter Leitung von Prof. Dr. Niels Birbaumer erstellt worden war. Literaturhinweise können auf Wunsch von Prof. Dr. Birbaumer, Psychologisches Institut der Universität Tübingen, bezogen werden.

Bei diesem Fragebogen werden angesichts der bevorstehenden Blutentnahme körperliche Erregungssymptome wie Herzklopfen, Verkrampfung der Gesichtsmuskulatur oder Transpiration abgefragt; der Proband bezeichnet auf einer von 1 bis 7 reichenden Ratingskala den augenblicklich zutreffenden Ausprägungsgrad jedes Symptoms. Dabei bedeutet 1 "trifft nicht zu" und 7 "trifft stark zu".

2.4.2. Angst-Fragebogen "Erlanger Angst-Skalen (EAS)"

Der Proband hat eine Anzahl von Eigenschaftswörtern wie "gelassen, nervös, beunruhigt" vor sich. Er soll seinen augenblicklichen Zustand dadurch charakterisieren, indem er die momentane Stärke jedes Gefühls auf einer 5-teiligen Ratingskala angibt. Dabei bedeutet 1 "stimmt genau" und 5 "stimmt nicht".

2.4.3. Befindlichkeits-Skala (B-S') nach v. ZERSSEN, KÖLLER und REY (1970)

Dieser Fragebogen war ursprünglich zur Erfassung psychischer Erkrankungen des manisch-depressiven Formenkreises erstellt worden, eignet sich aber auch vorzüglich zur Objektivierung allgemeiner Befindlichkeitsveränderungen in Längsschnittuntersuchungen.

In einer Serie von 28 gegensätzlichen Wortpaaren wie "ernst/heiter" oder "aufgeschlossen/gehemmt" soll sich der Proband für eine der beiden Möglichkeiten entscheiden. Sieht er sich dazu außerstande, so kann er noch eine Neutralantwort ("weder-noch") geben. Er ist jedoch, wie auch beim folgenden Fragebogen (Polaritätsprofil), dazu angehalten, eine möglichst polare Entscheidung zu treffen und den Nullbereich zu meiden.

Jede positive, für depressive Verstimmung typische, Antwort wird mit 3 Punkten bewertet, jede neutrale mit 2, jede negative mit 1. Die Summe der Punkte (maximal 84) ist ein ungefähres Maß für die momentane Befindlichkeit.

Zusätzlich bewerteten wir noch einzelne Wortpaare, die in auffälliger Weise von verschiedenen Probanden gleichartig beantwortet worden waren und damit Hinweise auf eine

spezielle Veränderung unter Medikamenten- bzw. Alkoholeinfluß gaben.

2.4.4. Polaritätsprofile

Dieser von OSGOOD u. Mitarb. (1957) entwickelte Fragebogen ist an unserem Institut schon öfter zur Feststellung des subjektiven Befindens verwendet worden (STAAK u. Mitarb. 1973 a, 1973 b, 1976 a, 1976 b).

Ähnlich wie beim Depressionsfragebogen muß sich der Proband bei 31 alternativen Wortpaaren für das jeweils zutreffende Eigenschaftswort entscheiden. Er hat dabei die Möglichkeit, seinen Standort zwischen jeweils zwei zusammengehörigen Worten eines Paares auf einer 7-teiligen Ratingskala genau zu bezeichnen, wobei die mittlere Position der Skala den Neutralpunkt, also "weder - noch" bedeutet. Bei diesem Fragebogen können die Einzelantworten (in unserem Fall: die Summe der Einzelantworten, die von verschiedenen Probanden unter gleichen Bedingungen gegeben wurden) ausgewertet werden. Es ist aber auch möglich, mehrere Items sinnvoll zu kombinieren. Dazu werden die Einzelantworten und ihre Zahlenwerte nach einem ausgeklügelten methodischen Schema zu 6 Stimmungskategorien zusammengefaßt.

Nach HEIMANN u. Mitarb. (1969) und AGIUS u. Mitarb. (1970) sind die 6 Oberbegriffe: "Aktionsbereitschaft", "Affektive Erregung","Kontaktfähigkeit", "Positive Stimmung", "Übereinstimmung mit der Umwelt", "Zielgerichtete Aktivität".

2.4.5. Schlaf-Fragebogen

Dieser von uns erstellte Fragebogen sollte Auskunft über die Schlafgewohnheiten unserer Probanden und ihre Änderungen durch die Versuche geben. Er wurde den VPn morgens beim 2. Retest vorgelegt.

Muster des Schlaf-Fragebogens

Zutreffendes bitte ankreuzen (X)

Letzte Nacht schlief ich etwa ( ) 6 Std. ( ) 8 Std. ( ) 10 Std.

Ich schlief (auf Stunde genau) von .... Uhr bis .... Uhr
Ich glaube, daß ich ( ) schnell ( ) langsam, schlecht einschlief

Ich gebrauchte mein Einschlafritual ( ) ja ( ) nein

Ich schlief die ganze Nacht durch ( ) ja ( ) nein

Wenn nein: Die Ursachen meiner Schlafstörungen waren
eher äußere Einflüsse (Autolärm, Kindergeschrei etc.)

( ) ja ( ) nein wenn ja, welche? .....

oder

eher innere Einflüsse (Hunger, kalte Füße etc.)

( ) ja ( ) nein wenn ja, welche? .....

Ich glaube, ich träumte ( ) häufig ( ) selten ( ) gar nicht

Ich glaube, meine Träume waren eher ( ) angenehm ( ) unangenehm

Heute morgen ( ) mußte ich geweckt werden
( ) wachte ich von allein auf

Heute morgen war ich ( ) sofort klar
( ) vorübergehend benommen
( ) erst nach einiger Zeit voll leistungsfähig

Heute morgen war ich ( ) gut gelaunt
( ) schlecht gelaunt

2.4.6. Statistische Auswertung der Fragebogen

Nach Abschluß der Versuche wurden sämtliche Daten auf Erhebungsbogen zusammengestellt und von dort auf Lochkarten übertragen. Dann wurde das gesamte Zahlenmaterial mit Hilfe der EDV (Computer CDC 3300) aufgearbeitet:

Von jedem Item wurden aus den Einzelangaben der 14 VPn die statistischen Kenngrößen Median, Quartilsabstand, Arithmetisches Mittel und Standardabweichung für jeden der drei Versuchsdurchgänge (Nüchternversuch, 1. Retest, 2. Retest) innerhalb der vier Versuchsarten (P/O, P/A, T/O und T/A) bestimmt.

Bei der zahlenmäßigen und graphischen Darstellung der Ergebnisse verwendeten wir die Mediane der unter gleichen Bedingungen erhaltenen Einzeldaten der 14 VPn. Demgegenüber verlangt die Verwendung des arithmetischen Mittels eine Normalverteilung der Einzeldaten, die wir nicht voraussetzen konnten.

Wo es sich als nötig erwies, der besseren Übersichtlichkeit halber Items innerhalb eines Fragebogens zusammenzufassen, geschah dies in der Art, daß aus den betreffenden Medianen wiederum der Median bestimmt wurde.

Die Signifikanzprüfung erfolgte mit dem Wilcoxon-Test, wobei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von r = 5 % als Signifikanzschwelle angenommen wurde.

2.5. Analytik

Wie in Abschnitt 1.2. bereits dargelegt, sind nach der oralen Applikation von Dikalium-Chlorazepat nur die Metaboliten Nordiazepam und Oxazepam analytisch interessant. Beim Nachweis dieser Substanzen konnten wir uns auf Methoden stützen, die an unserem Institut in früheren Untersuchungen erarbeitet worden waren (SENTKER 1972, MALLACH, MOOSMAYER und RUPP 1973). Bei diesem Verfahren wird die unkonjugierte Fraktion von Oxazepam und Nordiazepam extrahiert, durch Reextraktion gereinigt und nach Zusatz von Diazepam als inneren Standard gaschromatographisch bestimmt.

2.5.1. Freies Oxazepam und Nordiazepam

2 ml Serum oder Urin wurden mit 5 ml Boratpuffer versetzt und mit 40 ml Äther geschüttelt, die Ätherphase mit 10 ml 6n Salzsäure extrahiert, die salzsaure Phase mit 10 ml 6n Natronlauge und 10 ml Phosphatpuffer auf pH 7 eingestellt und zweimal mit je 10 ml Äther extrahiert und die Ätherphase bei etwa 25°C im Stickstoffstrom eingedunstet.

2.5.2. Gesamtes Oxazepam und Nordiazepam

Zur Spaltung der Glucuronide von Oxazepam und Nordiazepam wurden getrennte Proben von je 1 ml Serum oder Urin mit 4 ml Azetatpuffer auf pH 4,8 eingestellt und mit 20 µl Arylsulfatase-ß-Glucuronidase versetzt, 20 bis 24 Stunden bei 37°C inkubiert und anschließend wie unter 2.5.1. beschrieben weiterbehandelt. Da die unkonjugierten Chlorazepat-Metaboli-

ten vorher nicht extrahiert worden waren, wurde auf diese Weise der Gesamtgehalt von Nordiazepam und Oxazepam in Serum und Harn bestimmt. Der Anteil der konjugierten Fraktion von Nordiazepam und Oxazepam ergibt sich folglich durch Differenzbildung mit der freien Fraktion.

2.5.3. Gaschromatographische Bestimmung

Die Extrakte wurden in 50 µl Methanol gelöst, das 8 µg/ml Diazepam als Standard enthielt. Die Bestimmungen erfolgten an einem Gaschromatographen der Firma Hewlett-Packard (Modell 5750) mit stickstoffspezifischem Flammenionisationsdetektor. Die Peakflächen wurden mit einem Integrator Modell 3370/B der Firma Hewlett-Packard registriert.

Die Retentionszeiten lagen für Nordiazepam bei etwa 155 sec, für Oxazepam bei etwa 80 sec, für Diazepam bei etwa 110 sec. Die Nachweisgrenze von Oxazepam bzw. Nordiazepam liegt bei ca. 0,5 ng Substrat pro Einspritzung, das entspricht bei 1 ml Serum oder Harn einer Konzentration von 25 ng/ml.

Die gaschromatographische Bestimmung von Nordiazepam und Oxazepam sowie die dünnschichtchromatographischen Stichprobenuntersuchungen wurden im toxikologischen Laboratorium des Instituts für Gerichtliche Medizin der Universität Tübingen durchgeführt.

2.5.4. Äthanol

Die Äthanolbestimmung in Serum und Harn erfolgte pro

Probe gaschromatographisch zweifach im Alkohol-Labor des Instituts. In dieses Verfahren wurden zu Kontrollzwecken auch die jeweils zu Versuchsbeginn genommenen Nüchternblutproben einbezogen. Das Ergebnis war bei letzteren durchweg negativ.

3. Ergebnisse

3.1. Chlorazepat-Metaboliten

Die Ergebnisse der gaschromatographischen Bestimmungen von Nordiazepam und Oxazepam sind in den Tabellen 2 und 3 sowie den zugehörigen Diagrammen zusammengefaßt.

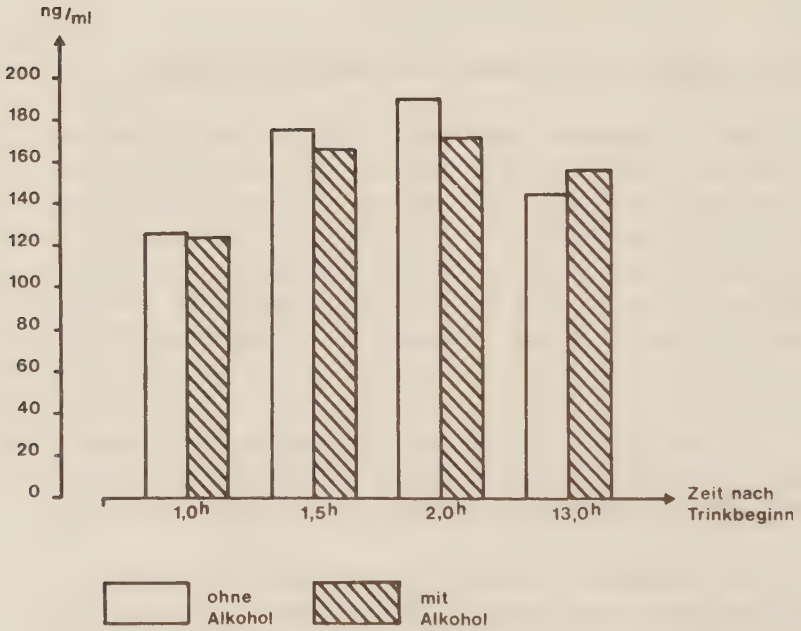
3.1.1. N-Desmethyl-Diazepam (Nordiazepam) im Serum

Der Serumspiegel des gesamten Nordiazepam steigt in der ersten Stunde nach Einnahme des Medikamentes schnell, in der zweiten Stunde etwas langsamer an und erreicht sein gemessenes Maximum 2 Std. 15 min nach der Applikation. Es ist nicht auszuschließen, daß die Serumkonzentration von Nordiazepam später noch weiter zunahm, aber eine Blutentnahme war uns zu diesem Zeitpunkt aus technischen Gründen nicht mehr möglich.

Am nächsten Morgen ist der Nordiazepam-Serumspiegel wieder stark abgesunken, befindet sich aber noch deutlich oberhalb des 75 min nach Applikation gemessenen Wertes.

Der Serumspiegel von freiem Nordiazepam zeigt den gleichen zeitlichen Verlauf und erreicht auch etwa die gleichen Werte wie derjenige des gesamten Nordiazepam. Demnach kann konjugiertes Nordiazepam nur in geringen Mengen vorgelegen haben. Eine eindeutige und statistisch signifikante pharmakokinetische Beeinflussung durch Alkohol läßt sich anhand der im Serum bestimmten Metaboliten des Dikalium-Chlorazepat nicht feststellen, aber unter Berücksichtigung ihrer Harnausscheidung (s. 3.1.4.) auch nicht ausschließen.

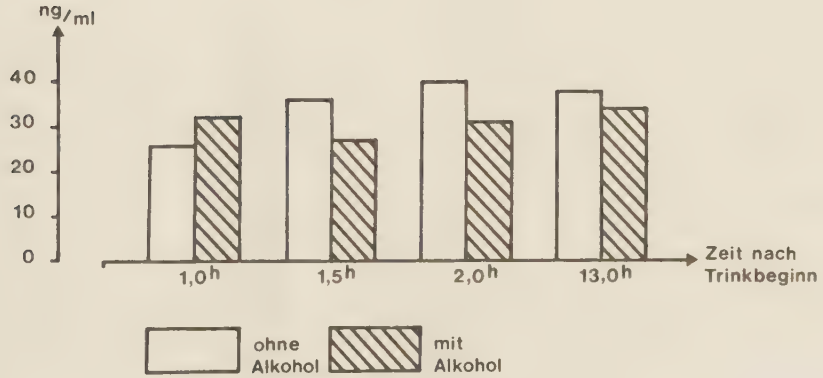
Gesamtes Nordiazepam im Serum nach oraler Applikation von 20mg Dikalium - Chlorazepat N=14



3.1.2. Oxazepam im Serum

Aufgrund methodischer Unschärfen und starker interindividueller Schwankungen der Serumkonzentrationen von Oxazepam lassen sich aus den diesbezüglichen Tabellenwerten keine zuverlässigen Schlüsse ziehen. Da die Gesamtwerte für Oxazepam gegenüber den Leerwerten leicht erhöht sind, läßt sich vermuten, daß nach Einnahme von Chlorazepat wirklich Spuren von Oxazepam im Serum vorlagen.

Gesamtes Oxazepam im Serum nach oraler Applikation von 20mg Dikalium-Chlorazepat N=14

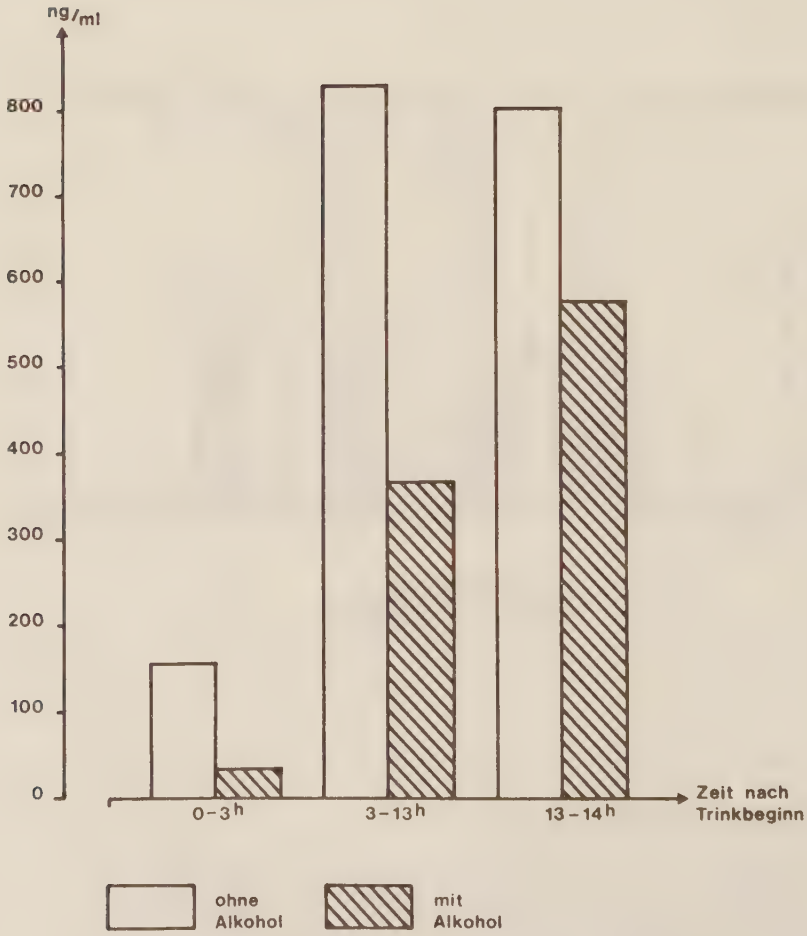


3.1.3. Nordiazepam im Harn

Auch hier sind wegen der Uneinheitlichkeit der Meßwerte keine genauen Aussagen möglich. Die Harnkonzentrationen von Nordiazepam sind mit und ohne Alkohol etwa gleich,

die Konzentration von freiem Nordiazepam nimmt wesentlich schneller ab als die von konjugiertem Nordiazepam.

Gesamtes Oxazepam im Harn nach oraler Applikation von 20mg Dikalium-Chlorazepat N = 14



3.1.4. Oxazepam im Harn

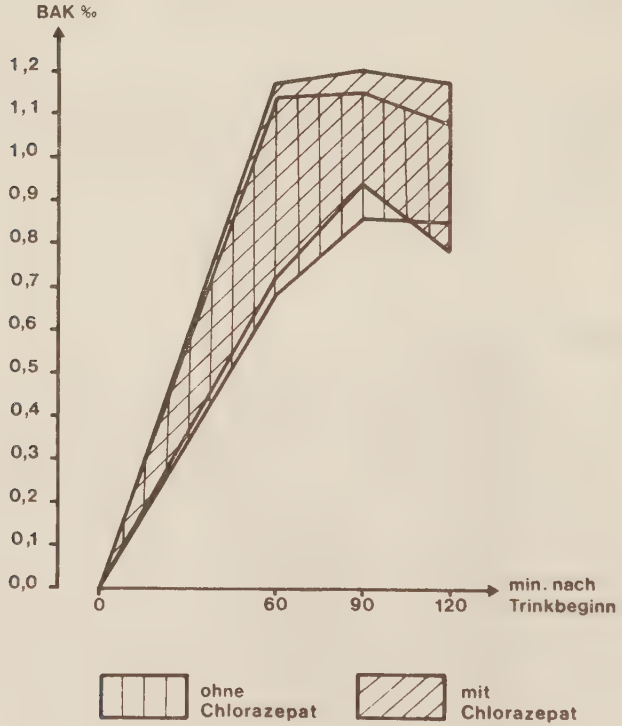
Freies, d.h. unkonjugiertes Oxazepam war im Harn praktisch nicht zu finden, dagegen erreichte die Ausscheidung von konjugiertem Oxazepam Spitzenwerte von über 800 ng/ml. Die Gegenüberstellung der Meßwerte in Tab. 3 zeigt außerdem eine starke Beeinflussung des Oxazepam-Harnspiegels durch Alkohol in dem Sinne, daß ohne Alkohol mehr Oxazepam ausgeschieden wird als mit Alkohol.

Auffällig ist ferner der hohe Leerwert von konjugiertem Oxazepam, der allerdings unterhalb der exakten Nachweisgrenze liegt, aber höher ist als die entsprechenden Leerwerte von Nordiazepam und freiem Oxazepam.

3.2. Äthanol

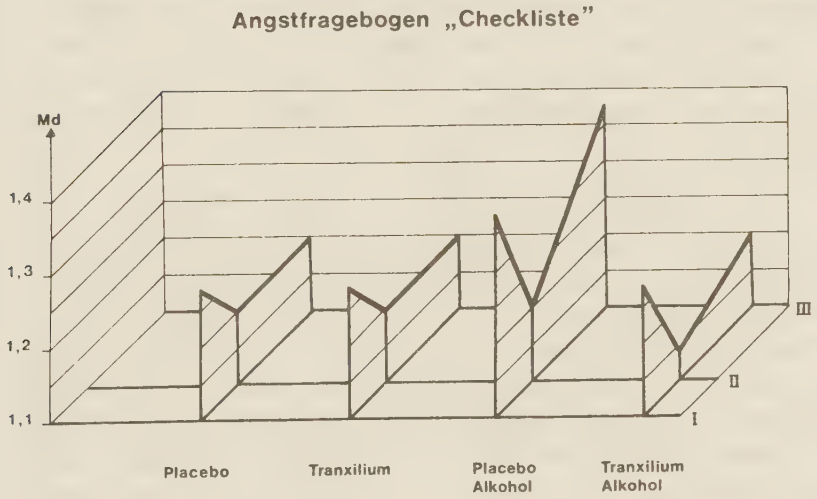
Die Blutspiegelkurve von Alkohol zeigt keine Besonderheiten und wird durch Chlorazepat offenbar nicht beeinflußt (Tab. 4). Das Maximum wurde mit einem durchschnittlichen Spitzenwert von 1,0 ‰ ca. 90 min nach Trinkbeginn erreicht. Die zu Versuchsbeginn um 18,00 Uhr und zu Beginn des 2. Retests um 8,00 Uhr genommenen Blutproben enthielten praktisch keinen Alkohol. Die Alkoholkonzentrationen im Harn (Tab. 5) erreichten ihren höchsten Wert von durchschnittlich 1,0 ‰ in der Fraktion von 18,00 bis 21,00 Uhr und zeigten unter Chlorazepat ebenfalls keine wesentliche Divergenz.

Blutalkoholkonzentrationen mit und ohne orale Applikation von 20 mg Dikalium-Chlorazepat ($\bar{x} \pm s$) N = 14



3.3. Angstfragebogen "Checkliste"

Betrachtet man die zusammengefaßten Medianwerte (Tab.6), so sieht man, daß in beiden Alkoholversuchen die Intensität der Angstsymptome zum Zeitpunkt der höchsten Alkoholwirkung stark abnahm, um am nächsten Morgen wieder in die Nähe des Ausgangswertes anzusteigen. Dabei wirkt Alkohol allein offenbar stärker als in Kombination mit Chlorazepat.



In den beiden Versuchen ohne Alkohol zeigt sich eine Abnahme der Symptomstärke vom ersten zum zweiten Versuchsdurchgang ohne einen erneuten Anstieg am nächsten Morgen. Im Medikamentenversuch könnte dieses Ergebnis der angstlösenden Wirkung von Tranxilium zuzuschreiben sein, im Place-

boversuch ist es wohl als Gewöhnung an die angsterregende Situation (Blutentnahme) zu interpretieren.

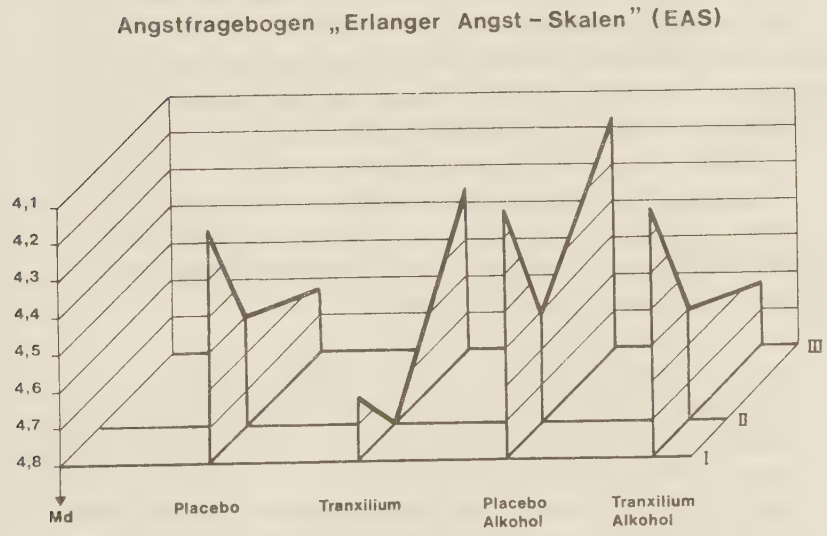
Signifikante Einzelergebnisse lieferten Angaben über die Symptome Zittern, Verkrampfung der Gesichtsmuskulatur, Transpiration, schnellere Atmung und Herzklopfen. In allen diesen Fällen wirkte die Kombination Tranxilium/Alkohol im Sinne einer Entspannung am stärksten, mit Ausnahme von schnellerer Atmung. Hier zeigte sich unter Tranxilium mit Alkohol überhaupt keine und unter Tranxilium allein keine signifikante Veränderung. Dagegen trat unter Alkohol mit Placebo eine signifikante Verminderung der subjektiv empfundenen Symptomstärke ein. Das Symptom Herzklopfen wurde, wie bereits erwähnt, von der Kombination Tranxilium/Alkohol am stärksten unterdrückt, konnte aber auch von den Einzelstoffen Tranxilium und Alkohol in signifikanter Weise beeinflußt werden.

Der Vollständigkeit halber sei angemerkt, daß bei den erwähnten Hauptsymptomen auch im Nüchternversuch Besserungen auftraten, die in zwei Fällen sogar signifikant waren. Hier erfolgte die Abnahme der subjektiv empfundenen Symptomstärke mit einer Ausnahme analog zu der fortschreitenden Gewöhnung an die angsterregende Situation, nämlich kontinuierlich vom ersten bis zum dritten Testdurchgang, während unter Medikamenten- bzw. Alkoholeinfluß das Maximum der angstlösenden Wirkung - wiederum mit einer Ausnahme (T/A bei schnellerer Atmung) - im 1. Retest, also zum Zeitpunkt der stärksten Wirkung, eintrat.

Für die Wirksamkeit der einzelnen Wirkstoffkombinationen ergibt sich angesichts der beschriebenen Hauptsymptome die Reihenfolge 1. T/A, 2. P/A, 3. T/O, 4. P/O. Allerdings ist diese Aussage statistisch nicht zu belegen.

3.4. Angstfragebogen "Erlanger Angst-Skalen" (EAS)

Die zusammengefaßten Medianwerte (Tab. 7) zeigen wie die der Checkliste eine Abnahme der Intensität der Angstsymptome im 1. Retest gegenüber dem Nüchternwert. Genauere Interpretationen sind nicht vertretbar, da die Nüchternwerte sehr stark divergieren.



Im Gegensatz dazu lassen sich bei den Einzelergebnissen z.T. signifikante Unterschiede zu den Nüchternwerten feststellen.

Die meisten Signifikanzen lieferten die Items "gespannt" und "unruhig". Überhaupt keine verwertbaren Angaben lieferten "ängstlich", "besorgt" und "furchtsam". Wahrscheinlich

wurden die VPn aufgrund des Fehlens einer wirklich angsterregenden Situation nur durch die Eigenschaftswörter mit schwächeren Erlebnisinhalten angesprochen, während die von ihrer Bedeutung her extremer besetzten Items noch nicht zum Tragen kamen (man ist eher unruhig als ängstlich, sieht einem Versuch eher gespannt entgegen als furchtsam).

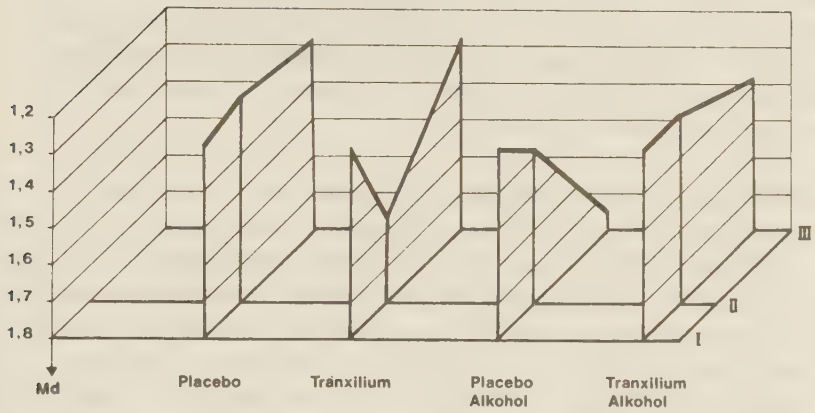
Bei den beiden erstgenannten Wörtern, "gespannt" und "unruhig", haben wir - wie bei den signifikanten Items der Checkliste - im Nüchternversuch eine kontinuierliche Abnahme der Symptomstärke vom 1. bis zum 3. Versuchsdurchgang, in den drei Medikamenten- bzw. Alkoholversuchen dagegen wieder eine Kurve, die im 1. Retest ihr Minimum hat und im 2. Retest wieder in die Nähe des Ausgangspunktes zurückkehrt. Sie folgt damit der Blutspiegelkurve von Tranxilium bzw. Alkohol.

Tranxilium ist allein - allerdings nur in einem Fall signifikant - stärker wirksam als Tranxilium und Alkohol und Placebo und Alkohol. Die beiden letztgenannten Kombinationen wirken etwa gleich stark.

3.5. Befindlichkeits-Skala (B-S')

Da die B-S' von der Anlage her homogener ist und mehr als doppelt so viele Einzeldaten umfaßt als die Checkliste oder die EAS, können wir uns erlauben, aus den zusammengefaßten Medianwerten weitergehende Schlüsse zu ziehen.

Befindlichkeits-Skala (B-S')
(ZERSSEN, KÖLLER und REY)



In allen drei Medikamenten- und Alkoholversuchen sind starke Tendenzen in Richtung einer Stimmungsdepression zu verzeichnen, die aber untereinander sehr verschieden sind: Während der Höhepunkt der depressiven Wirkung in beiden Alkoholversuchen am Morgen erreicht wird, tritt das Wirkungsmaximum unter Tranxilium noch am Abend ca. 90 min nach Medikamenteneinnahme auf. Am nächsten Morgen ist die Stimmung wieder auf dem Ausgangswert angelangt und wesentlich besser als in den beiden Alkoholversuchen, in denen trotz vollständig erfolgtem Alkoholabbau starke psychische Nachwirkungen im Sinne eines Hangover-Effekts zu beobachten sind.

Auch bei Durchsicht der Einzeldaten (Tab. 8) fällt dieses Schema immer wieder auf: In den P/A und T/A-Kurven wird das Minimum im 2. Retest am Morgen erreicht, während

die T/O-Kurve genau in die entgegengesetzte Richtung ausschlägt, im 1. Retest ihr Minimum hat und im 2. Retest am nächsten Morgen einen Wert erreicht, der in der Nähe der Placebokurve oder ihres eigenen Nullwerts liegt.

Signifikante Unterschiede, die einer genaueren Betrachtung wert sind, ergaben sich hauptsächlich bei den Gegensatzpaaren "antriebslos-betriebsam", "temperamentvoll-schwunglos", "zerschlagen-munter" und "zielstrebig-ziellos". Auch hier bestätigt sich das bisher Gesagte. Zudem läßt sich noch folgendes feststellen:

1. Die euphorisierende Wirkung des Alkohols drückt sich in sieben Fällen (u.a. heiter, sorglos, draufgängerisch) durch einen Ausschlag in nicht-depressiver Richtung aus. Ein Anstieg der depressiven Symptomatik gleichmäßig vom 1. bis zum 3. Durchgang findet sich in acht Fällen (u.a. antriebslos, ziellos, kraftlos). In der Regel herrscht jedoch nach nahezu gleichbleibender Stimmung im 1. Retest eine starke Stimmungsverschlechterung im 2. Retest vor.

2. Während es zwischen den Kurven des Tranxilium/Alkohol-Versuches und denen des Tranxilium-Versuches sechs signifikante Differenzen gibt, sind sich die Kurven des T/A- und des P/A-Versuches so ähnlich, daß kein einziger signifikanter Unterschied zwischen ihnen festzustellen ist. Dennoch scheinen die depressiv gefärbten Verstimmungen nach Alkoholgenuß durch Tranxilium gemildert zu werden. Dies drückt sich hauptsächlich in der Beobachtung aus, daß in den Alkoholversuchen morgens (im 2. Retest) allgemein stärker negative Werte herauskamen als vor dem Alkoholgenuß (im Nüchternversuch). Von dieser Aussage gibt es unter Tranxilium/Alkohol-Belastung acht Ausnahmen, unter Alkohol-Belastung dagegen nur drei. In diesen Fällen war die Stimmung also gleich wie im Nüchternversuch oder besser.

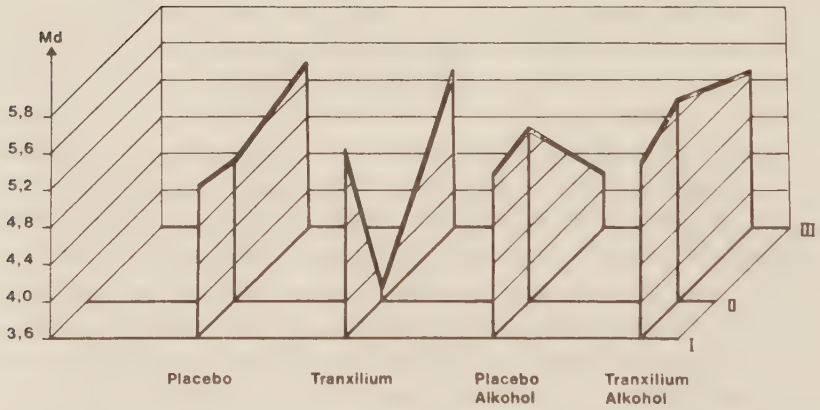
3. Für Tranxilium allein ergeben sich signifikante Gipfelwerte bei den Items antriebslos, ziellos, einfallsarm, träge, trübsinnig, ernst, leblos, schwunglos, zerschlagen und pessimistisch. Diese Gipfelwerte liegen alle im 1. Retest ca. 90 min nach Medikamenteneinnahme und sind als Äußerung einer subjektiv empfundenen Einschränkung der Vitalfunktionen zu verstehen: Die schlafbahnende Wirkung verschiebt die Erlebnisinhalte mehr in den Bereich depressiv getönter Stimmungsänderungen.

3.6. Polaritätsprofil

Bei der Durchsicht der nach HEIMANN und Mitarb. (1969; 1970) zusammengefaßten Medianwerte stellt man fest, daß die Kurven den gleichen Tendenzen folgen, die bereits im vorhergehenden Abschnitt beim Befindlichkeitsfragebogen deutlich geworden waren: weitgehende Parallelität von P/A und T/A, völlig entgegengesetzter Verlauf von T/O.

Besonders deutlich zeigt sich dies im Bereich "Positive Stimmung".

Veränderungen der Stimmungkategorien im Polaritätsprofil „Positive Stimmung"

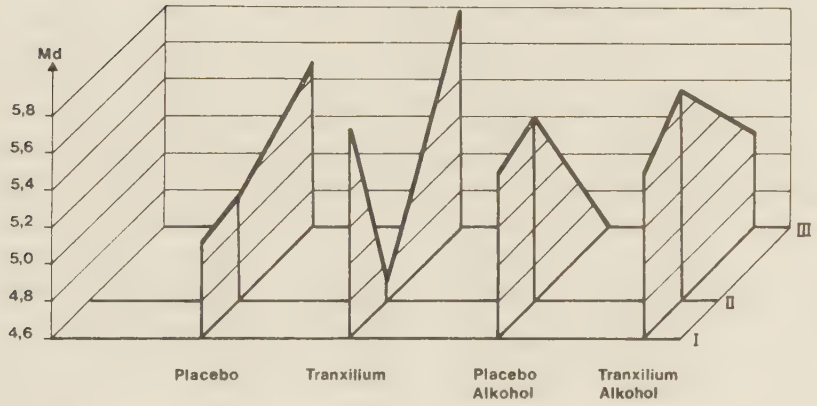


Während die positive Stimmung unter Alkohol allein zuerst schwach ansteigt und dann stark absinkt, nimmt sie unter Tranxilium/Alkohol stark zu und fällt am nächsten Morgen leicht ab - lange nicht so steil wie unter Alkohol allein. Man kann also sagen, daß die Wirkungen und Nachwirkungen von

Alkohol durch gleichzeitige Einnahme von Tranxilium wesentlich angenehmer empfunden werden.

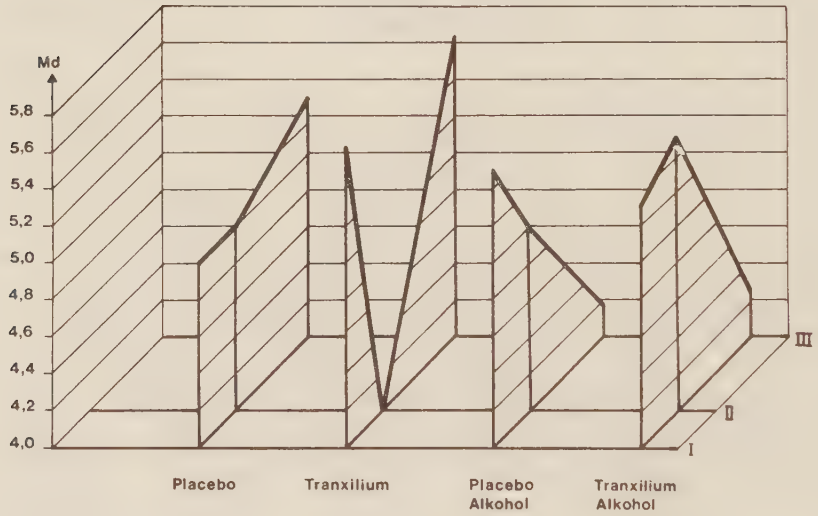
Dies umso mehr, als der Kurvenverlauf im Bereich "Kontaktfähigkeit" beinahe gleich ist.

Veränderungen der Stimmungskategorien im Polaritätsprofil „Kontaktfähigkeit"

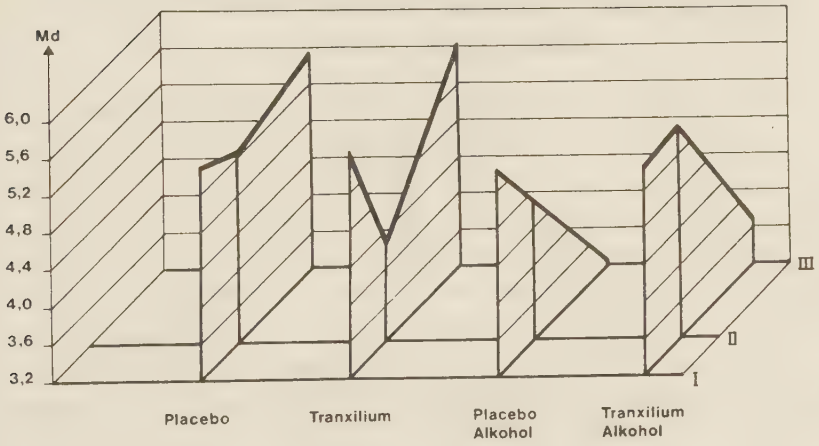


In den Bereichen "Übereinstimmung mit der Umwelt" und "Aktionsbereitschaft" ergbit sich noch eine Verstärkung dieser Tendenz: Während die Alkoholkurve von einem hohen Nüchternwert auf einen niedrigen Morgenwert - jetzt ohne positiven Ausschlag - kontinuierlich abfällt, behält die Tranxilium/Alkohol-Kurve die beschriebene Charakteristik bei.

Veränderungen der Stimmungskategorien im Polaritätsprofil „Übereinstimmung mit der Umwelt"



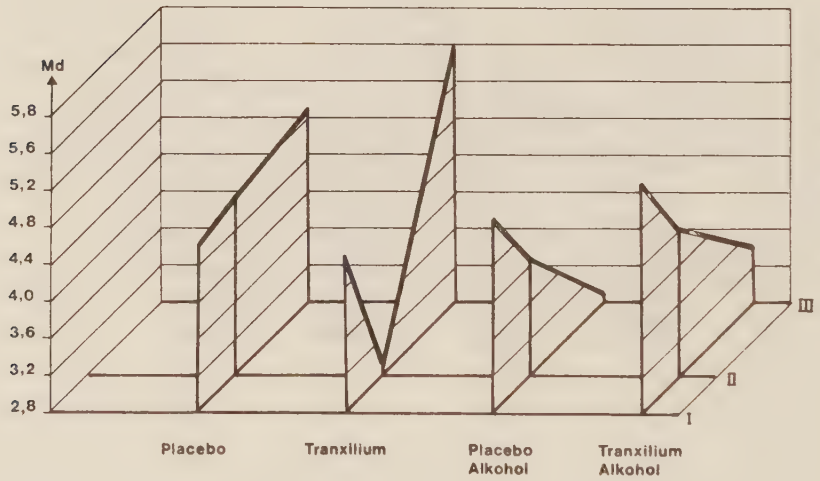
Veränderungen der Stimmungskategorien im Polaritätsprofil „Aktionsbereitschaft"



Im Bereich "Zielgerichtete Aktivität" fallen beide Kurven kontinuierlich ab - wobei die P/A-Kurve auch hier niedrigere Absolutwerte als die T/A-Kurve erreicht - und erreichen ihr Minimum im 2. Retest.

Diese Feststellung läßt sich auch auf alle übrigen Stimmungskategorien ausdehnen: Die Minima beider Alkoholkurven liegen im morgendlichen 2. Retest und zeigen damit den bereits in Abschnitt 3.5. explizierten Hangover-Effekt.

Veränderungen der Stimmungskategorien im Polaritätsprofil „Zielgerichtete Aktivität"



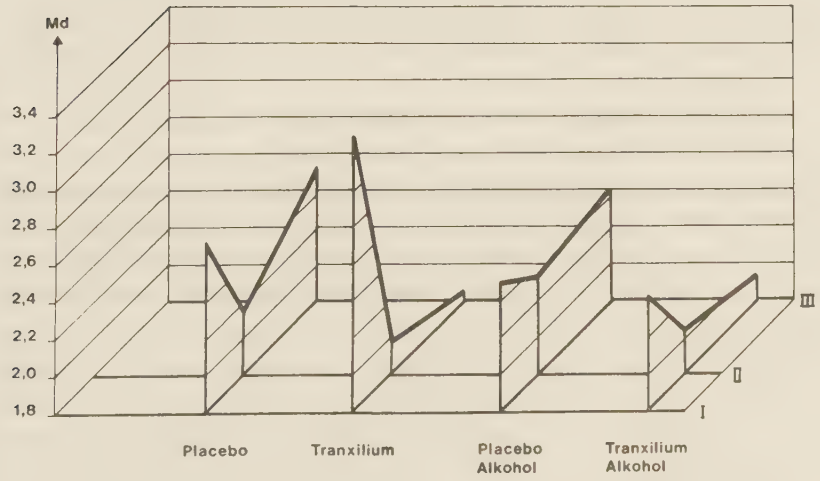
Die T/O-Kurve hat in allen fünf bisher genannten Bereichen dieselbe V-Form: Ein verschieden stark ausgeprägtes Minimum im 1. Retest und einen Anstieg in die Nähe des Nüchternwertes im 2. Retest. Nach einer deutlichen Medikamentenwirkung, die sich als eine dem jeweiligen Oberbegriff entgegengesetzte

Empfindung äußert, erfolgt demnach während der Nacht eine Restitution auf das Ausgangsniveau.

Bei der Placebo-Kurve beobachtet man in den fünf bisher beschriebenen Stimmungskategorien einen leichten Anstieg im 2. Retest gegenüber dem Nüchternwert - wahrscheinlich waren die Probanden froh, den Versuch hinter sich zu haben.

Etwas aus dem Rahmen fällt der Bereich "Affektive Erregung". Offenbar bleibt dieselbe unter Alkohol-Belastung etwa gleich, während sie bei Verabreichung von Tranxilium stark und bei Tranxilium/Alkohol-Gabe schwächer absinkt.

Veränderungen der Stimmungskategorien im Polaritätsprofil „Affektive Erregung"



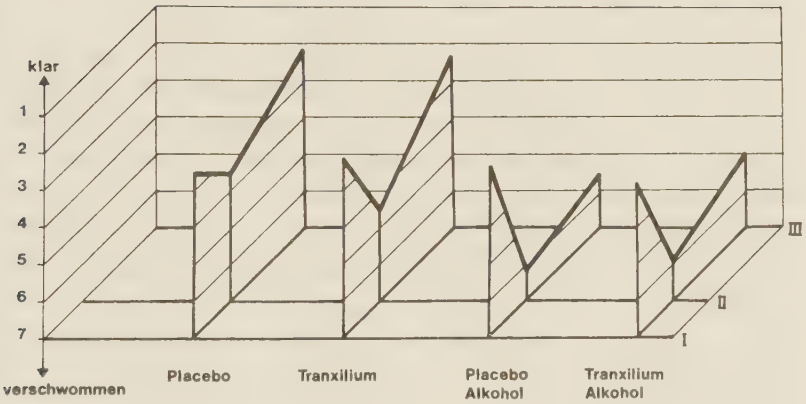
Angesichts der geringen Anzahl der unter diesen Oberbegriff fallenden Gegensatzpaare (vier) und der hohen Nüchternwertdivergenz muß man sich hier vor Überinterpretationen hüten.

Außerhalb der zu Stimmungskategorien zusammengefaßten Begriffe fallen die Gegensatzpaare "zurückhaltend-risikobereit" und "klar-verschwommen" durch eine starke Anhäufung von Signifikanzen auf.

Die Risikobereitschaft nimmt initial unter Tranxilium/Alkohol stärker zu als unter Alkohol allein. In beiden Fällen folgt morgens ein Zurückfallen unter den Nüchternwert als Ausdruck depressiv gefärbter Trunkenheitsfolgen. Unter Tranxilium allein ist zum Zeitpunkt der stärksten Medikamentwirkung (1. Retest) eine hoch signifikante Verminderung ($p < 1\ \%$) der Risikobereitschaft zu beobachten. Diese erfährt am nächsten Morgen zwar eine Restitution, erreicht aber das Ausgangsniveau bei weitem nicht (Signifikanzniveau $< 5\ \%$).

Beim Gegensatzpaar "klar-verschwommen" tritt in allen vier Versuchsarten zum Zeitpunkt der stärksten Alkohol- und Medikamentenwirkung eine deutliche Verschiebung in Richtung "verschwommen" auf. Signifikanz besteht in beiden Alkoholversuchen gegenüber ihren Nüchternwerten einerseits und gegenüber dem unter Tranxilium allein erreichten Wert andererseits.

Stimmungsänderungen im Polaritätsprofil
klar – verschwommen



Am nächsten Morgen tritt unter Tranxilium sowie unter Placebo wieder eine Restitution auf den Nüchternwert ein, während die Werte der beiden Alkoholversuche - trotz ebenfalls restitutiver Tendenz - immer noch signifikant in Richtung "verschwommen" verändert sind.

Insgesamt wurden auch hier unter Tranxilium und Alkohol etwas weniger ausgeprägte Veränderungen registriert als unter Alkohol allein - ein weiteres Indiz dafür, daß die unangenehm empfundenen Trunkenheitsfolgen durch Tranxilium gemildert zu werden scheinen (vgl. 3.5.2.). Leider ermangelt dieser Feststellung jegliche Signifikanz.

3.7. Schlaf-Fragebogen

Aufgrund der geringen Stichprobengröße und des Fehlens einer Reliabilitätsprüfung kann dieser Fragebogen bestenfalls Tendenzen aufzeigen, eine statistische Auswertung z.B. in Form einer Signifikanzberechnung ist nicht vertretbar. Unter dieser Voraussetzung ergibt sich anhand der Ergebnisse (Tab. 11) folgendes:

1. Einschlafzeit und Aufwachzeit weichen nicht wesentlich voneinander ab. Mit wenigen Ausnahmen konnten alle VPn gut und schnell einschlafen. Die Durchschnitte der Schlafdauern divergieren um maximal 30 Minuten, wobei die kürzeste Schlafdauer im T/O-Versuch und die längste im T/A-Versuch erreicht wurde.

2. Sechs Probanden hatten ein Einschlafritual. Während fünf VPn nach dem P/O-Versuch und je vier VPn nach den T/O- und P/A-Versuchen davon Gebrauch machten, waren es im T/A-Versuch nur zwei. Der Grund hierfür könnte sein, daß die Kombination Tranxilium/Alkohol so stark schlafinduzierend wirkte, so daß die Probanden nicht mehr dazu kamen, ihr Einschlafritual auszuüben.

3. Durchschlafstörungen waren im P/A-Versuch in zehn Fällen zu verzeichnen (in den übrigen Versuchen jeweils vier), möglicherweise im Zusammenhang mit erhöhter Urinproduktion (Medianwerte: 460 ml im P/A-Versuch gegenüber höchstens 350 ml in anderen Versuchen).

4. Häufigkeit und emotionale Verarbeitung von Träumen wurden, soweit erfaßbar, nicht beeinflußt.

5. Die Angaben über die Leistungsfähigkeit am nächsten Morgen schwankten: 7 der 14 VPn gaben nach dem Placebo-Versuch an, erst verzögert leistungsfähig gewesen zu sein. Demgegenüber waren im Tranxilium-Versuch 9 VPn verzögert leistungsfähig, im Alkohol-Versuch 11 und im Tranxilium/Alkohol-Versuch 12.

6. Bei sieben VPn war die Stimmung beim Aufwachen nach dem Alkohol-Versuch schlecht, dagegen nach den beiden Medikamentenversuchen nur bei je drei VPn und nach dem Placebo-Versuch nur in einem Fall.

3.8. Nebenbefunde

Als sämtliche Ergebnisse der Testreihen vorlagen, fielen noch einige interessante Nebenbefunde auf. Besonders aufschlußreich waren die auf ihren jeweiligen Zustand bezogenen Äußerungen der Probanden, die von den Versuchsleitern in loser Folge notiert worden waren. Diese Äußerungen sind in Tab. 14 dargestellt. Außer den dort aufgeführten Symptomen traten vereinzelt noch Sodbrennen, periphere Hyperämie, Durst, Tremor, Nervosität und Schweregefühl auf.

1. Auffallend viele Äußerungen betrafen visuelle Phänomene, die von den VPn als Akkommodations- oder Koordinationsstörungen, als nebelartiges Verschwimmen oder als Weggleiten der beobachteten Gegenstände beschrieben wurden. Diese Erscheinungen zeigten sich je einmal im Placebo- und im Placebo/Alkohol-Versuch, dagegen sechsmal im Tranxilium/Alkohol-Versuch.

2. Eine weitere auffallende Beobachtung betraf mnestische Störungen nach Medikamenten- und/oder Alkoholgabe. Sie traten bei manchen Probanden während des 1. Retests auf und waren teilweise noch nach Wochen nicht auflösbar: In vier Fällen im Placebo/Alkohol-Versuch und in sieben Fällen im Tranxilium/Alkohol-Versuch fiel uns während des Versuchs auf, daß manche VPn mehrmals hintereinander die gleichen Fragen nach von ihnen bereits ausgeführten Testaufgaben oder nach der Anzahl der an ihnen vorgenommenen Blutentnahmen stellten.

Nach Abschluß des vorgesehenen Versuchsprogramms versuchten wir, u.a. anhand eines von uns erstellten Amnesie-Fragebogens, Näheres über die Gedächtnisausfälle unserer Probanden zu erfahren. Die Untersuchungen hierüber sind noch nicht abgeschlossen.

3. Beim Ausfüllen des Befindlichkeits-Fragebogens (B-S') vergaßen die VPn gelegentlich, ein Item anzukreuzen. Für die Auswertung des Fragebogens spielt dies keine Rolle, da von insgesamt 4804 Items nur 60 vergessen worden waren. Gliedert man aber diese 60 vergessenen Items nach Versuchsart und Versuchszeitpunkt, erhält man dieses Schema:

Versuchs-durchgang	Versuchsart				Summe
	P/O	P/A	T/O	T/A	
I	2	3	3	2	10
II	6	7	7	6	26
III	7	5	5	7	24
Summe	15	15	15	15	

Zwar läßt sich kein Zusammenhang zwischen Vergeßlichkeit und Medikamenten- bzw. Alkoholeinnahme erkennen, aber die gegenüber dem Nüchterndurchgang in beiden Retests erhöhte Häufigkeit ausgelassener Angaben ist nicht zu übersehen. Als Grund dafür käme eine mit jedem weiteren Testdurchgang zunehmende Gleichgültigkeit und daher auch Unaufmerksamkeit der VPn gegenüber dem Versuch in Frage, jedoch könnte auch die unterschiedliche tageszeitliche Aktivität als Ursache in Betracht gezogen werden.

4. Die im 1. und 2. Retest in unregelmäßiger Reihenfolge an die VPn gestellte Frage, ob Tranxilium oder Placebo verabreicht worden sei, wurde überwiegend richtig beantwor-

tet: Im 1. Retest entfielen auf 21 Richtig-Einschätzungen 9 Falsch-Einschätzungen, im 2. Retest auf 7 Richtig-Einschätzungen 2 Falsch-Einschätzungen. Somit ist mit 28 richtigen Antworten die Zahl der Richtig-Einschätzungen mehr als doppelt so groß wie die Zahl der Falsch-Einschätzungen mit 11 falschen Antworten (s. Tab. 14). Betrachtet man nur die Versuche, in denen kein Alkohol verabreicht worden war, wird dieses Verhältnis noch krasser: Im Placebo-Versuch beträgt das Verhältnis Richtig-Falsch-Antworten 8 : 1, im Tranxilium-Versuch 8 : 2. Trotz Doppelblind-Bedingungen wurde also sehr oft das applizierte Pharmakon identifiziert.

4. Diskussion

In Anbetracht der steigenden Verschreibungshäufigkeit der Benzodiazepin-Tranquilizer (BECKMANN 1976) und des hohen Wohlstandsalkoholkonsums ist die Frage nach den Wechselwirkungen von Tranquilizern und Alkohol nicht nur in psychopharmakologischer Hinsicht interessant, sondern auch unter psychiatrischen, verkehrsmedizinischen und forensischen Gesichtspunkten. Obwohl diese Problematik allgemein bekannt ist - z.B. wird generell auf den Beipackzetteln von Tranquilizer enthaltenden Präparaten vor einer Kombination mit Alkohol gewarnt - gibt es zu diesem Thema, speziell bezüglich der Fragestellungen, die psychovegetative Phänomene und Veränderungen der subjektiven Befindlichkeit betreffen, noch recht wenig Fachliteratur.

In der vorliegenden Arbeit sollten die anxiolytischen, sedierenden und möglichen antidepressiven Wirkungen von Dikalium-Chlorazepat (Tranxilium^{R}) in Kombination und im Vergleich mit Alkohol untersucht werden. Entsprechend dieser Problemstellung wurde ein Probandenkollektiv einer Fragebogenuntersuchung unter vier verschiedenen Bedingungen unterzogen: Placebo-Kontrollversuch, Alkohol-Versuch, Medikamenten-Versuch, kombinierter Medikamenten-Alkohol-Versuch.

Da Resorption, Verteilung und Umwandlung von Pharmaka starken inter- und intraindividuellen Schwankungen unterliegen, setzt die Zuordnung medizinisch-psychologischer Untersuchungsergebnisse zu pharmakokinetischen Vorgängen deren genaue Überwachung voraus: Bei unseren in diesem Sinne vorgenommenen Untersuchungen hat sich gezeigt, daß die in Serum- und Harnproben gemessenen Wirkstoffkonzentrationen ausreichend groß waren, um die in den Medikamenten- und Alkoholversuchen aufgetretenen Unterschiede zum Placebo-Versuch pharmakologisch zu begründen.

In den Alkoholversuchen wurden im 1. Retest - also

90 Minuten nach Trinkbeginn - durchschnittliche Blutalkoholkonzentrationen von 1,0 ‰, in den Medikamentenversuchen entsprechende Wirkstoffkonzentrationen von etwa 170 ng/ml Nordiazepam in nicht konjugierter Form gemessen. Die Konzentration von Nordiazepam nahm nach diesem Zeitpunkt noch zu, doch konnte der Gipfelwert von uns nicht sicher erfaßt werden. Zum Zeitpunkt des 2. Retests 13 Stunden nach Trinkbeginn befanden sich durchschnittlich noch ca. 150 ng/ml Nordiazepam in den in Frage kommenden Serumproben, während die aufgenommene Alkoholmenge erwartungsgemäß vollständig abgebaut war.

Des weiteren war auch die Frage zu klären, ob die gegenüber den Einzelstoffen verstärkte Wirkung nach gleichzeitiger Gabe von Dikalium-Chlorazepat und Alkohol auf eine metabolische und/oder eine zentralnervöse Interferenz zurückzuführen ist. Wie WEINEL und Mitarb. (1974) nachwiesen, führt Alkoholgenuß zu stärkerer Magensaftsekretion. Diese wiederum könnte eine schnellere Umwandlung von Chlorazepat zu Nordiazepam und damit eine Wirkungsverstärkung zur Folge haben. Unsere Analysen zeigten jedoch, daß eine Wirkungsverstärkung aufgrund metabolischer Interferenz der beiden Wirkstoffe, d.h. also schnellerer Umwandlung und Resorption des Dikalium-Chlorazepat, wenig wahrscheinlich ist. Eine derartige pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Äthanol und Dikalium-Chlorazepat konnte anhand der Serumkonzentrationskurven der Chlorazepat-Metaboliten Nordiazepam und Oxazepam nicht festgestellt werden. Aus den unterschiedlichen Harnkonzentrationen dieser Metaboliten kann jedoch eine Beeinflussung der Abbaugeschwindigkeit durch Äthanol mit Wahrscheinlichkeit gefolgert werden. Diese Problematik wird eingehend an anderer Stelle behandelt (STAAK und MOOSMAYER 1977).

Die Untersuchung der angstlösenden Wirkungen von Dikalium-Chlorazepat, die wir mittels zweier Fragebogen - Angstfragebogen "Checkliste" von BIRBAUMER und Erlanger Angst-Skalen "EAS" - vornahmen, ergab signifikante Ergebnisse in

Richtung einer Anxiolyse in jedem der drei Wirkstoff-Versuche. Signifikante anxiolytische Wirkungen kamen auch in den Placebo-Versuchen vor, doch unterscheidet sich deren zeitlicher Verlauf deutlich von denen der Alkohol- und Medikamenten-Versuche. Während in den Placebo-Versuchen meist eine kontinuierliche Abnahme der subjektiv empfundenen Symptomstärke - analog zur fortschreitenden Gewöhnung an die angsterregende Situation (Blutentnahme) - zu beobachten war, zeigten die Kurven der Medikamenten- und Alkohol-Versuche fast immer einen typischen Knick in Richtung einer geringeren Symptomstärke im 1. Retest, welcher als pharmakologisch induzierte Anxiolyse zum Zeitpunkt der stärksten Medikamenten- bzw. Alkohol-Wirkung interpretiert werden muß.

Die anxiolytische Wirkung von Tranxilium^{R} zeigte sich besonders deutlich in Kombination mit Alkohol bei der Unterdrückung körperlicher Angstsymptome wie Zittern, Transpiration und Herzklopfen. Weder Alkohol noch Tranxilium^{R} allein erreichten einen durch derartig viele signifikante Angaben belegten hohen Wirkungsgrad, obgleich beide Substanzen für sich ebenfalls signifikant anxiolytisch wirkten. Demnach scheint hier ein Synergismus vorzuliegen. Im Gegensatz hierzu ergaben die Ergebnisse der Erlanger Angst-Skalen eine stärkere anxiolytische Wirkung der Monosubstanz Tranxilium^{R} gegenüber der Kombination mit Alkohol und Alkohol allein. Dies ist nicht unbedingt ein Widerspruch, da die beiden Fragebogen unterschiedliche Symptomgruppen abfragten.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann gesagt werden, daß von den vier untersuchten Wirkstoffkombinationen Tranxilium^{R} allein auf psychische Erregungssymptome am stärksten dämpfend wirkt. Seine Wirkung auf körperliche Erregungssymptome hingegen wird durch gleichzeitige Alkoholgabe verstärkt.

Die allgemein bekannte anxiolytische Wirkung von Alkohol ist nach FEUERLEIN (1975) schon bei einer Blutalkohol-

konzentration von 0,5 ‰ vorhanden. Auch aus tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten konnte GRÜNBERGER (1977) eine Erleichterung der sogenannten "Furchtextinktion" nach Alkoholgaben nachweisen.

Die anxiolytische Wirkung von Dikalium-Chlorazepat wurde von DUREMAN und NORRMAN (1975) nachgewiesen. Die Autoren stützten sich dabei auf einen Versuch, der an 34 VPn mit Dosen von je 30 mg Chlorazepat im Vergleich zu 15 mg Diazepam (Valium^{R}) und Placebo durchgeführt wurde. Die stärkste anxiolytische Wirkung hatte Chlorazepat. Allerdings war hier nicht die äquimolare Dosis von Diazepam verabreicht worden, sie hätte 20 mg und nicht 15 mg betragen. Auch HARRIS (1975) berichtet über eine vierwöchige erfolgreiche Behandlung von insgesamt 22 Patienten mit Angstzuständen, Depressionen und Schlaflosigkeit. Diese Symptome verschwanden nach Behandlung mit Chlorazepat in sämtlichen Fällen, bei einer mit Lorazepam (Tavor^{R}) behandelten Kontrollgruppe dagegen nur in 6 von 17 Fällen. SKUPIN und FRANZKE (1975) testeten Tranxilium^{R} über einen Zeitraum von 14 Tagen mit einer Dosierung von 15 mg/Tag. Nach 7 Tagen hatte sich der Nordiazepam-Serumspiegel auf durchschnittlich 420 bis 460 ng/ml eingestellt, nach 14 Tagen erfolgte die psychologische Erfassung der Anxiolyse. Tranxilium^{R} erwies sich als etwas stärker anxiolytisch wirksam als eine äquimolare Dosis Diazepam und als wesentlich stärker wirksam als Placebo.

Ähnlich typische Wirkungen ergaben sich in unseren Untersuchungen auch bei der Überprüfung der subjektiven Befindlichkeit. Die Datenkurven der Befindlichkeits-Skala zeigen, von der ursprünglichen Intention des von uns eingesetzten Fragebogens her betrachtet, in beiden Alkoholversuchen verschiedentlich Ausschläge in "manischer" Richtung zum Zeitpunkt der stärksten Medikamenten- und Alkoholwirkung. Häufiger ist jedoch ein Gleichbleiben oder eine Verschlechterung der Stimmung. In allen Fällen folgt am nächsten Morgen eine starke Verschiebung in "depressiver" Richtung. Dabei

fällt auf, daß nach gleichzeitiger Gabe von Tranxilium^{R} und Alkohol die gehobene Stimmung am Versuchsabend stärker ausgeprägt und die "depressive Verstimmung" am nächsten Morgen geringer war als unter Alkohol allein.

Diese Tendenz setzt sich in unterschiedlicher Ausprägung auch im Polaritätsprofil durch die sechs von HEIMANN definierten Oberbegriffe fort. Zwar kann man in diesem Zusammenhang nicht alle dem jeweiligen Oberbegriff entgegengesetzten Stimmungsänderungen als depressiv bezeichnen, doch ist in den Bereichen "Übereinstimmung mit der Umwelt", "Kontaktfähigkeit" und "Positive Stimmung" eine solche Deutung durchaus vertretbar. Die "Affektive Erregung" war am Morgen nach dem Alkoholversuch weniger stark, wenn die Probanden zum Alkohol Tranxilium^{R} erhalten hatten.

Es scheint in den genannten Untersuchungsverfahren also eine Wechselwirkung zwischen Chlorazepat und Alkohol in dem Sinne vorzuliegen, daß die euphorisierende Wirkung des Alkohols verstärkt wird, die unangenehmen Nachwirkungen aber gemildert werden. Hierzu paßt auch die Beobachtung, daß laut Schlaf-Fragebogen 7 der 14 VPn nach dem Alkohol-Versuch schlecht gelaunt aufwachten, nach Alkohol mit Tranxilium^{R} dagegen nur drei.

Daneben lassen sich auch die Veränderungen des Gegensatzpaares "klar-verschwommen" im Polaritätsprofil in dieser Richtung interpretieren: Unter Alkoholbelastung waren die Verschiebungen, die in beiden Retests in Richtung "verschwommen" auftraten, nach gleichzeitiger Gabe von Tranxilium^{R} weniger stark ausgeprägt. Allerdings läßt sich diese Aussage nicht statistisch sichern. Signifikanz besteht lediglich in beiden Alkohol-Versuchen gegenüber dem Placebo-Versuch und dem Tranxilium^{R}-Versuch, in welchem nach mittelgradiger Veränderung in Richtung "verschwommen" am Versuchsabend eine Restitution eintritt, die am nächsten Morgen den Nüchternwert fast wieder erreicht hat.

Ähnlich wie bei der eben geschilderten Wirkung von Tranxilium^{R} bezüglich des Items "klar-verschwommen" ergeben sich für Tranxilium^{R} allein gegenüber der Kombination mit Alkohol und Alkohol/Placebo große Unterschiede, die oft signifikant sind und sich häufig als den in beiden Alkohol-Versuchen erhaltenen Resultaten völlig entgegengesetzte Wirkungen äußern: Sowohl in der Befindlichkeits-Skala als auch in allen sechs Stimmungskategorien der Polaritätsprofile zeigt sich 90 Minuten nach Applikation des Pharmakons eine starke Zunahme der für depressive Verstimmung typischen Angaben, was als Zeichen der schlafinduzierenden Wirkung von Tranxilium^{R} gewertet werden kann. Am nächsten Morgen hat sich die subjektive Befindlichkeit trotz immer noch hohem Nordiazepamspiegel wieder normalisiert.

Diese kurze Zeit nach Applikation einsetzende, am nächsten Morgen jedoch größtenteils wieder verschwundene Sedierung wird besonders in den Bereichen "Zielgerichtete Aktivität", "Aktionsbereitschaft" und "Affektive Erregung" deutlich: In allen drei Fällen ist unter Tranxilium^{R} eine starke Abnahme der genannten psychischen Qualität zu beobachten, am nächsten Morgen in den erstgenannten zwei Stimmungskategorien ein Anstieg in die Nähe des Nüchternwertes. Die anhaltende, am nächsten Morgen noch zunehmende Dämpfung der "Affektiven Erregung" ist weniger als Anzeichen einer Sedierung denn als Ausdruck stimmungsmäßiger Ausgeglichenheit anzusehen. Demnach scheint die sedierende Wirkung von Tranxilium^{R} nur von kurzer Dauer zu sein, eine Feststellung, die bereits von SKUPIN und FRANZKE (1975) getroffen wurde. Auch COOPER und Mitarb. (1973) und DUREMAN und NORRMAN (1975) beschreiben eine im Vergleich zu Diazepam geringere sedierende Wirkung.

Die Wechselwirkung von Tranquilizern mit Alkohol wird in der Literatur (u.a. von SOEHRING und SCHÜPPEL 1966, KUSCHINSKY 1974, FÜLGRAFF 1975) als zentralnervöse Interferenz beschrieben, die sich als Verstärkung der sedierenden

und hypnotischen Eigenschaften des Alkohols äußere. Unsere Ergebnisse stimmen mit dieser Aussage nicht überein. Wir fanden im Gegenteil Hinweise auf eine Förderung der alkoholischen Euphorie nach der gleichzeitigen Einnahme von 20 mg Dikalium-Chlorazepat. Zudem fanden wir eine Verminderung des morgendlichen Hangover nach Alkoholgenuß, wenn gleichzeitig das Medikament verabreicht worden war. Eine derartige Wechselwirkung läßt sich zweifellos nicht als Sedierung bezeichnen. Allerdings weisen einige im Schlaf-Fragebogen erfaßte Symptome auf eine möglicherweise durch Tranxilium^{R} verstärkte Dämpfung der alkoholisierten Versuchspersonen hin: Nach Gabe von Tranxilium^{R} und Alkohol verzichteten mehr Probanden auf ihr Einschlafritual (4) als nach Gabe der Einzelstoffe (in beiden Fällen 2). Unter Einfluß von Alkohol allein klagten die Probanden außerdem häufiger über Durchschlafstörungen (10) als unter Tranxilium^{R} (4) oder der Kombination von beiden (4).

Ein besonderer Ausdruck alkoholbedingter Persönlichkeitsveränderung ist die Zunahme der Risikobereitschaft. Zu diesem Thema schreibt FEUERLEIN (1975): "Alkohol steigert auch die Neigung zu riskanten Entscheidungen". KATKIN und Mitarb. (1970) schreiben dieses Phänomen weniger dem Alkohol als vielmehr den in alkoholischen Getränken enthaltenen Begleitstoffen zu: Die Risikofreudigkeit soll nach Genuß von Whisky größer sein als nach der Gabe von Wodka, welcher weniger Begleitstoffe enthält. Auch in unserer Untersuchung konnten wir nach Applikation von Wodka keine Erhöhung der Risikobereitschaft feststellen, doch nahm dieselbe durch Einwirkung von Tranxilium^{R} und Alkohol signifikant zu. Dagegen ist nach Gabe von Tranxilium^{R} allein eine signifikante Abnahme der Risikobereitschaft zu erkennen, die am nächsten Morgen den Nüchternwert nahezu wieder erreicht.

Eine andere bekannte alkoholtypische Wirkung ist die Zunahme der Kontaktfähigkeit. So werden nach PICHOT und REIMAN (1959) Introvertierte unter Alkoholeinfluß extra-

vertierter. Auch unsere Versuchsergebnisse erbrachten innerhalb der Stimmungskategorie "Kontaktfähigkeit" eine Zunahme dieser psychischen Qualität unter Alkoholeinfluß, die durch zusätzliche Gabe von Tranxilium^{R} noch eine Steigerung erfuhr.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß bezüglich der Stimmungskategorien der Polaritätsprofile, mit Ausnahme der Kategorie "Affektive Erregung", die Alkoholwirkung durch gleichzeitige Gabe von Dikalium-Chlorazepat im Sinne des jeweiligen Oberbegriffs synergistisch beeinflußt wird. Diese Aussage trifft besonders deutlich auch auf die Einzel-Items "klar-verschwommen" und "zurückhaltend-risikobereit" zu.

Im Folgenden sollen einige Dissertationen zitiert werden, die ebenfalls mit Hilfe des Polaritätsprofils Stimmungsänderungen nach Alkoholgabe zu erfassen versucht hatten. In der Arbeit von FELLER (1976) werden Versuche mit Blutalkoholkonzentrationen von ca. 0,58 ‰ zum Versuchszeitpunkt beschrieben. Übereinstimmend mit der vorliegenden Arbeit steigen unter Alkoholbelastung "Kontaktfähigkeit" und "Positive Stimmung" an, die "Aktionsbereitschaft" nimmt ab. In den übrigen drei Bereichen stehen sich in beiden Arbeiten negative und neutrale Resultate gegenüber, einander direkt widersprechende Ergebnisse liegen nicht vor. BRILLINGER (1977) untersuchte 32 VPn mit unterschiedlicher Alkoholdosierung (0,75 g/kg bzw. 1,0 g/kg Körpergewicht). Die eine Gruppe erreichte zum Versuchszeitpunkt durchschnittlich eine Blutalkoholkonzentration von 0,75 ‰, die andere eine Blutalkoholkonzentration von 1,03 ‰. In beiden Gruppen wiesen die Ergebnisse der Polaritätsprofile eine negative Tendenz auf, lediglich die "Aktionsbereitschaft" blieb unverändert und die "Positive Stimmung" nahm eindeutig zu. Auch hier ergeben sich zur vorliegenden Arbeit keine direkten Widersprüche, mit Ausnahme der "Kontaktfähigkeit", die in unseren Versuchen unter Alkoholeinfluß anstieg, bei BRILLINGER aber leicht abnahm.

Die Arbeit von GOTTWALD (1977) beschäftigt sich mit den Wechselwirkungen von Alkohol und Oxazepam, einem Medikament, das uns in der vorliegenden Arbeit bereits als Metabolit des Dikalium-Chlorazepat begegnet ist. Insofern sind GOTTWALDs Ergebnisse für uns besonders interessant. Diese Ergebnisse wurden an einem Probandenkollektiv von 14 Personen gewonnen, die in randomisierter Reihenfolge fünf Versuchsarten zu durchlaufen hatten: einen Placebo-Versuch, einen Placebo-Alkohol-Versuch, einen Medikamenten-Versuch und zwei Medikamenten-Alkohol-Versuche, wobei Alkohol und Medikament einmal gleichzeitig und einmal mit einer zeitlichen Differenz von 30 Minuten verabreicht wurden. Diese zeitliche Versetzung wirkte sich in den Polaritätsprofilen als leichte Wirkungsverstärkung aus. Die Alkoholdosierung betrug 0,75 g/kg Körpergewicht, die Medikamentendosierung 30 mg Oxazepam pro VP. Die Wirkungen äußerten sich zum Versuchszeitpunkt 90 Minuten nach Trinkbeginn in allen drei Medikamenten-Versuchen als mehr oder weniger stark ausgeprägte Stimmungsverschlechterung bzw. Dämpfung. Besonders stark waren die "Aktionsbereitschaft" und die "Positive Stimmung" herabgesetzt, letztere hauptsächlich durch Oxazepam als Einzelsubstanz. Demgegenüber trat unter Alkohol- sowie Placebo-Belastung keine nennenswerte Änderung der Stimmungskategorien ein.

Diese von unseren Ergebnissen völlig verschiedenen Resultate lassen den Schluß zu, daß die Wirkungsweise des Dikalium-Chlorazepat weniger durch den Metaboliten Oxazepam als vielmehr durch Nordiazepam bestimmt wird, zumal die Konzentrationen von freiem Oxazepam in unseren Versuchen sehr niedrig waren und im Bereich der Nachweisbarkeitsgrenze lagen. Weiterhin läßt sich sagen, daß die auf S.46 erwähnte Auffassung von der verstärkten Sedierung bei gleichzeitiger Gabe von Tranquilizern und Alkohol auf Oxazepam offenbar eher zutrifft.

Als Ergebnis der begleitenden Beobachtungen unserer Probanden während der Versuche traten hauptsächlich Müdigkeit, ataktische Erscheinungen, häufiges Versprechen, Gleichgewichtsstörungen, motorische Verlangsamung, Unwohlsein und visuelle Störungen auf. Diese Symptome sind als Tranquilizer- bzw. Alkohol-Nebenwirkungen typisch (KUSCHINSKY 1974 und 1976, REINHARDT und ZINK 1972). Da die diesbezüglichen Aussagen der VPn nicht methodisch erfaßt wurden, lassen sie sich nicht mit der wünschenswerten Präzision qualitativ einem Wirkstoff zuordnen. Quantitativ gibt es allerdings große Unterschiede: 54 Aussagen über subjektive Beschwerden wurden im Tranxilium^{R}/Alkohol-Versuch abgegeben, davon 38 im 1. Retest. Im Placebo/Alkohol-Versuch wurden dagegen nur 31 diesbezügliche Angaben gemacht, davon 26 im 1. Retest. Im Placebo-Versuch gab es 5 Angaben, im Tranxilium^{R}-Versuch 10. Von den letzteren bezogen sich drei auf Müdigkeit am Versuchsabend, zwei auf Schweregefühl in Kopf oder Beinen. Somit kann man sagen, daß Tranxilium^{R} allein zwar ein nebenwirkungsarmes Pharmakon zu sein scheint, daß es jedoch die alkoholtypischen neurologischen Ausfallserscheinungen in hohem Maße verstärkt. Dies trifft auch auf die von uns beobachteten amnestischen Erscheinungen zu, die im Alkohol-Versuch an vier VPn, im Tranxilium^{R}/Alkohol-Versuch jedoch an sieben VPn auftraten. Amnesie unter Alkoholeinfluß ist nicht ungewöhnlich. Nach KALIN (1964) läßt das Erinnerungsvermögen in dem Maß nach, wie die Blutalkoholkonzentration ansteigt. MÜLLER (1975) und FEUERLEIN (1975) beschreiben zwei Arten von alkoholbedingter Amnesie: In der Regel kommt es zu partiellem Gedächtnisverlust, in einem geringen Prozentsatz der Fälle zu einem totalen Ausfall des Erinnerungsvermögens, der jedoch reversibel ist. Inwieweit diese Effekte durch Verabreichung von Psychopharmaka beeinflußt werden, wird gegenwärtig an unserem Institut untersucht.

Allgemein war die subjektiv empfundene Wirkung von Tranxilium^{R} so eindeutig, daß unsere Probanden in den meisten Fällen zutreffend angeben konnten, ob Medikament oder

Placebo verabreicht worden war. Im Medikamenten-Versuch entfielen auf acht richtige zwei falsche Antworten, im Placebo-Versuch war das Verhältnis acht zu eins. In den Alkohol-Versuchen litt die Diskriminierungsfähigkeit etwas, trotzdem war die Zahl der richtigen Antworten immer noch mehr als doppelt so groß wie die der falschen. DUREMAN und NORRMAN (1975) kamen zu ähnlichen Ergebnissen: In 27 von 34 Fällen schätzten die Probanden das aktive Pharmakon (Chlorazepat bzw. Diazepam) wirksamer ein als Placebo. Im Gegensatz dazu kamen HURST und Mitarb. (1973) zu dem Schluß, daß es nur geringe subjektive Unterscheidungsmöglichkeiten gäbe. Dabei arbeiteten sie mit stark wirksamen Testsubstanzen wie 100 mg Secobarbital, 25 mg Chlordiazepoxid und 15 mg D-Amphetamin. Erstaunlicherweise konnten nach Meinung der Autoren diese Medikamente nur in geringem Umfang von Placebo unterschieden werden. Die Autoren nehmen an, daß die VPn die Placebowirkung von vornherein als "depressiv" einschätzten ("depressant placebo effect"), und daß die Wirkung eines Medikaments durch diese Erwartungshaltung beeinflußt wird. Unter experimentellen Bedingungen kann so die Wirkung von Narkotika und Tranquilizern verstärkt, die von Analeptika abgeschwächt werden.

5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die anxiolytischen, sedierenden und antidepressiven Wirkungen von Dikalium-Chlorazepat (Tranxilium^{R}) im Vergleich und in Kombination mit Alkohol zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde eine Probandengruppe von 14 männlichen Versuchspersonen einer Fragebogenuntersuchung unterzogen. Die Untersuchung fand unter Doppelblindbedingungen im Retest-Verfahren statt, wobei vier Wirkstoffkombinationen in randomisierter Reihenfolge verabreicht wurden:

1. Placebo (P/O)
2. Placebo und Alkohol (P/A)
3. Tranxilium^{R} (T/O)
4. Tranxilium^{R} und Alkohol (T/A)

Die Dosierung der Testsubstanzen betrug 20 mg Dikalium-Chlorazepat pro Versuchsperson und 1 g Alkohol pro kg Körpergewicht. Zur Erfassung psychischer Veränderungen durch die verabreichten Wirkstoffe wurden folgende Fragebogen eingesetzt: Die Angstfragebogen "Checkliste" von BIRBAUMER und "Erlanger Angst-Skalen", die Befindlichkeitsfragebogen "Befindlichkeits-Skala" nach v. ZERSSEN und "Polaritätsprofil" von HEIMANN, schließlich ein von uns selbst zusammengestellter Schlaf-Fragebogen.

Die Wirkstoffkonzentrationen in Serum und Harn der Versuchspersonen wurden chemisch-analytisch kontrolliert. Dabei stellte sich heraus, daß eine wechselseitige Beeinflussung der Umwandlung und Resorption von Dikalium-Chlorazepat und Alkohol nicht gegeben ist.

Hinsichtlich der durch die Fragebogen erfaßten Wirkungen auf die Probanden jedoch ergaben sich große Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffkombinationen. Die beiden Angstfragebogen lieferten - zum großen Teil signifikante -

Ergebnisse, die auf eine durch Alkohol bzw. Tranxilium^{R} bewirkte Anxiolyse hindeuten. Diese Wirkung ist am Versuchsabend stark ausgeprägt und nimmt am nächsten Morgen wieder auf den Nüchternwert ab. Auf körperliche Erregungssymptome wirkte die Kombination Tranxilium^{R}/Alkohol am stärksten, psychische Symptome wurden durch Tranxilium^{R} allein am wirksamsten unterdrückt. Auch Alkohol allein wirkte auf beide Symptomgruppen teilweise signifikant anxiolytisch, während unter Placebo eine der Gewöhnung an die angsterregende Situation (Blutentnahme) analoge, kontinuierliche Abnahme der Symptomstärke zu verzeichnen war.

Die Befindlichkeits-Fragebogen - Polaritätsprofil und Befindlichkeits-Skala - erbrachten übereinstimmend starke Beeinträchtigungen der subjektiven Befindlichkeit unter Tranxilium^{R}-Belastung, die sich als Dämpfung am Versuchsabend äußerten. Diese Wirkung war am nächsten Morgen wieder völlig verschwunden. Ganz andere Ergebnisse erbrachten die beiden Alkohol-Versuche: In den Stimmungskategorien des Polaritätsprofils wurde deutlich, daß die gleichzeitige Gabe von Tranxilium^{R} die euphorisierenden Wirkungen von Alkohol am Versuchsabend verstärkte und die am nächsten Morgen folgenden depressiven Stimmungstendenzen abschwächte.

Einige charakteristische Wirkungen sollen abschließend in Stichworten angeführt werden:

Alkohol:	Anxiolyse, Zunahme der "Positiven Stimmung" und "Kontaktfähigkeit" am Versuchsabend, aber auch Antriebsarmut und Stimmungsänderung im Sinne mangelnder "Übereinstimmung mit der Umwelt" und "verschwommenen" Befindens; Dysphorie am nächsten Morgen (Hangover).

Dikalium-Chlorazepat:	Kurzfristige Sedierung, Schlafinduktion, Abnahme von Risikobereitschaft, Antrieb und "Kontaktfähigkeit", am nächsten Morgen wieder völlige Restitution auf den Leerwert. Länger anhaltende Dämpfung der "Affektiven Erregung"; kein Hangover.
Dikalium-Chlorazepat/ Alkohol:	Erhöhung der alkoholischen Euphorie, der Risikobereitschaft und der "Kontaktfähigkeit"; Minderung des morgendlichen Hangover; anxiolytische Wirkungen besonders in psychovegetativer Hinsicht; Verstärkung alkoholtypischer Nebenwirkungen, u.a. von visuellen und mnestischen Störungen.

T A B E L L E N

Tab. 1 Probandenkollektiv, Alkoholdosierung und Randomisierungsliste

VP Nr.	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg) = Dosis Äthanol (g)	1. Versuchstag	2. Versuchstag	3. Versuchstag	4. Versuchstag
1	25	83	P/O	T/A	T/O	P/A
2	24	70	P/O	T/O	T/A	P/A
3	27	64	P/A	T/O	P/O	T/A [1)]
4	26	88/82[x)]	T/O	P/A[1)]	P/O	T/A[1+)]
5	29	72	T/O	P/A[1)]	T/A[1)]	P/O
6	25	61	P/A	P/O	T/O	T/A[1)]
7	27	65	T/A	T/O	P/O	P/A
8	25	69	T/A	P/O	P/A	T/O
9	23	60	T/O	P/A	P/O	T/A[1)]
10	28	80	T/A[2)]	P/A	P/O	T/O
11	23	62	P/O	P/A	T/A	T/O
12	27	74	P/A[1)]	P/O	T/A[1)]	T/O
13	34	59	T/O	P/O	T/A[1)]	P/A
14	27	77	P/A	T/O	T/A	P/O

x) Gewichtsabnahme während des Versuchs
1) Stichprobe auf Fremdmedikamente im 1. Versuchsdurchgang
2) Stichprobe im 2. Durchgang
1+) Stichprobe positiv

Tab. 2 Serumkonzentrationen von Chlorazepat-Metaboliten

Einheit: ng/ml

		mit Alkohol					ohne Alkohol				
Stunden nach Trinkbeginn		0	1,0	1,5	2,0	13	0	1,0	1,5	2,0	13
Nordiazepam gesamt	$\bar{x}$	9	124	166	171	156	-	126	175	190	144
	s	15	66	64	36	35	-	74	72	53	38
freies Nordiazepam	$\bar{x}$	3	127	178	201	164	1	123	170	190	141
	s	7	88	83	63	40	4	79	75	58	42
Oxazepam gesamt	$\bar{x}$	27	32	27	31	34	20	26	36	40	38
	s	23	25	21	28	32	22	22	37	26	29
freies Oxazepam	$\bar{x}$	2	4	2	4	10	3	4	4	4	6
	s	7	5	4	6	16	7	9	9	7	8

Tab. 3 Harnkonzentrationen von Chlorazepat-Metaboliten

		mit Alkohol							ohne Alkohol						
		leer	0 - 3 h		3 - 13 h		13 - 14 h		leer	0 - 3 h		3 - 13 h		13 - 14 h	
		ng/ml	ng/ml	µg	ng/ml	µg	ng/ml	µg	ng/ml	ng/ml	µg	ng/ml	µg	ng/ml	µg
gesamtes Nordiazepam	$\bar{x}$	6	87	21	52	14	88	6	2	98	16	88	19	102	8
	s	13	241	40	52	15	99	5	8	63	12	72	18	156	12
freies Nordiazepam	$\bar{x}$	-	63	12	15	4	4	1	-	40	8	15	4	7	1
	s	-	185	31	32	9	8	1	-	32	8	11	3	11	2
gesamtes Oxazepam	$\bar{x}$	23	31	15	368	111	578	45	27	157	22	829	195	804	69
	s	22	32	26	150	43	393	26	26	144	13	465	112	588	45
freies Oxazepam	$\bar{x}$	3	3	1	-	-	1	-	-	2	-	-	-	1	-
	s	6	7	2	-	-	2	-	-	6	-	-	-	5	-

Tab. 4 Blutalkoholkonzentrationen mit und ohne Tranxilium in ‰

VP Nr.	Placebo+Alkohol			Tranx.+Alkohol		
	20^{00}	20^{30}	21^{00}	20^{00}	20^{30}	21^{00}
1	0,90	0,98	1,00	1,21	1,28	1,27
2	0,73	0,81	0,80	0,84	0,78	0,70
3	1,23	1,15	0,98	1,10	1,09	1,05
4	1,31	1,32	1,24	1,20	1,22	1,22
5	0,80	0,87	0,83	0,90	1,08	1,05
6	0,92	0,95	0,92	0,74	1,00	0,92
7	0,89	1,09	1,01	0,39	0,66	0,54
8	0,78	0,89	0,86	0,77	0,86	0,82
9	1,17	1,03	0,97	1,10	0,95	0,85
10	0,73	0,91	0,93	1,07	1,10	1,07
11	1,02	1,05	0,96	1,13	1,10	1,04
12	0,77	0,97	0,94	0,88	0,96	0,94
13	1,17	1,20	1,12	1,05	1,12	1,06
14	0,74	0,93	0,90	0,85	1,13	1,09
$\bar{x}$	0,91	1,01	0,96	0,95	1,02	0,97
s	0,23	0,14	0,11	0,22	0,17	0,20

Tab. 5 Harnalkoholkonzentrationen mit und ohne Tranxilium in ‰

VP Nr.	Placebo+Alkohol		Tranx.+Alkohol	
	18^{00}-21^{00}	21^{00}-8^{00}	18^{00}-21^{00}	21^{00}-8^{00}
1	1,08	0,66	1,26	0,70
2	0,82	0,31	0,66	0,25
3	1,24	1,14	1,17	0,85
4	1,62	1,28	1,49	0,28
5	0,89	0,64	1,12	0,73
6	0,45	0,83	1,07	0,42
7	1,24	0,81	0,33	0,41
8	0,87	0,59	0,71	0,34
9	1,26	0,40	1,40	0,44
10	0,49	0,36	0,96	0,55
11	0,82	1,03	1,38	0,97
12	1,09	0,95	0,97	0,52
13	1,45	0,61	1,28	0,55
14	1,05	0,17	1,42	0,88
$\bar{x}$	1,03	0,69	1,09	0,56
s	0,33	0,32	0,34	0,23

Tab. 6 Checkliste - Medianwerte

Symptom \ Durchgang	P/O			P/A			T/O			T/A		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Zittern	1,28	1,20	1,20	1,50	1,20	1,38	1,28	1,14	1,20	1,67	1,04	1,20
Transpiration	1,83	1,67	1,28	1,70	1,08	1,50	1,75	1,28	1,38	2,25	1,38	1,38
Rotwerden	1,20	1,10	1,20	1,17	1,20	1,20	1,14	1,08	1,08	1,28	1,08	1,17
Herzklopfen	1,75	1,50	1,38	2,00	1,38	2,00	2,00	1,38	1,50	2,00	1,25	1,38
Blaßwerden	1,08	1,08	1,08	1,14	1,14	1,04	1,12	1,12	1,20	1,08	1,04	1,08
Frieren	1,08	1,14	1,14	1,14	1,15	1,20	1,00	1,04	1,14	1,14	1,14	1,20
Verkrampfg.des Gesichts	1,50	1,38	1,28	1,50	1,28	1,38	1,28	1,20	1,20	1,50	1,14	1,38
Verkr. der Schultern	1,28	1,28	1,14	1,28	1,20	1,28	1,28	1,28	1,20	1,28	1,08	1,20
Verkrampfung der Hände	1,28	1,20	1,28	1,28	1,17	1,38	1,20	1,14	1,28	1,20	1,14	1,28
Verkrampfung des Magens	1,28	1,28	1,20	1,75	1,38	1,28	1,28	1,20	1,38	1,20	1,27	1,28
Verkr.d. Bauchmuskeln	1,38	1,20	1,14	1,38	1,38	1,28	1,36	1,28	1,36	1,28	1,20	1,14
Schnellere Atmung	1,83	1,20	1,38	2,17	1,67	2,07	1,75	1,28	1,50	1,50	1,50	1,38
Übelkeit	1,08	1,08	1,08	1,14	1,14	1,38	1,08	1,00	1,14	1,08	1,08	1,20
Median Md	1,28	1,20	1,20	1,38	1,20	1,38	1,28	1,20	1,20	1,28	1,14	1,20

Tab. 7 EAS - Medianwerte

Item \ Durchgang	P/O			P/A			T/O			T/A		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
gelassen +)	4,17	4,30	4,25	4,12	4,30	4,33	4,50	4,80	4,36	4,12	4,50	4,72
furchtsam	4,92	4,86	4,80	4,50	4,92	4,63	4,80	4,92	4,86	4,80	4,80	4,86
gespannt	3,50	3,90	4,25	3,50	4,21	4,00	3,83	4,63	3,93	3,75	4,21	3,93
ängstlich	4,72	4,80	4,80	4,72	4,72	4,72	4,72	4,96	4,72	4,72	4,86	4,86
nervös	4,00	4,50	4,50	3,79	4,25	3,93	4,63	4,80	4,25	3,70	4,50	4,63
beunruhigt	4,72	4,80	4,86	4,50	4,63	4,13	4,72	4,72	4,63	4,72	4,72	4,72
erregt	4,00	4,21	4,50	3,50	4,07	4,00	4,10	4,80	4,07	3,50	4,50	4,63
besorgt	4,30	4,63	4,80	4,50	4,50	4,63	4,72	4,63	4,72	4,63	4,63	4,63
unruhig	3,93	4,50	4,63	3,50	4,50	4,00	4,07	4,80	4,00	3,90	4,10	4,07
aufgeregt	4,17	4,50	4,33	3,75	4,50	4,30	4,50	4,80	4,30	3,93	4,50	4,72
bedrückt	4,63	4,80	4,72	4,17	4,30	4,17	4,86	4,50	4,86	4,17	4,33	4,63
Median Md	4,17	4,50	4,63	4,12	4,50	4,17	4,63	4,80	4,36	4,12	4,50	4,63

+) Angleichung an die Aussage der übrigen Items zur Medianbestimmung

Tab. 8 Befindlichkeits-Skala - Medianwerte

Item \ Durchgang	P/O			P/A			T/O			T/A		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
aufgeschlossen-gehemmt	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,50	1,00	1,00	1,00	1,00
guter Dinge - trübsinnig	1,17	1,04	1,17	1,20	1,20	1,50	1,17	1,50	1,14	1,08	1,14	1,40
antriebslos-betriebsam	1,50	1,83	1,75	1,28	1,83	2,63	1,20	2,60	1,28	1,28	1,38	1,38
anfällig - robust	1,38	1,64	1,50	1,28	1,28	2,17	1,70	1,75	1,20	1,20	1,63	1,50
zielstrebig - ziellos	1,28	1,75	1,38	1,38	1,75	2,50	1,28	2,63	1,20	1,40	1,56	1,38
ernst - heiter	1,38	1,38	1,38	2,00	1,38	2,73	2,50	2,44	2,50	1,28	1,08	1,83
einfallsarm-einfallsreich	1,50	1,38	1,28	1,38	1,28	2,25	2,00	2,63	1,28	1,38	1,28	1,50
empfindlich-unempfindlich	1,50	1,50	2,50	1,28	1,50	2,50	2,50	1,38	1,38	2,25	1,56	1,83
pessimistisch-optimistisch	1,28	1,08	1,14	1,20	1,28	1,38	1,40	1,50	1,08	1,28	1,08	1,28
sorglos-grüblerisch	1,38	1,50	1,75	1,50	1,38	2,17	1,50	1,50	1,28	1,83	1,20	1,38
zerschlagen-munter	1,28	1,14	1,50	1,50	1,38	2,63	1,38	2,17	1,28	1,20	1,28	2,63
liebesfähig-liebesunfähig	1,20	1,14	1,14	1,20	1,83	1,50	1,17	1,28	1,20	1,14	1,20	1,38
schuldig-unschuldig	1,38	1,20	1,28	1,14	1,20	1,50	1,20	1,28	1,38	1,28	1,28	1,28
erschöpft-erholt	2,63	1,83	1,28	2,50	2,80	2,63	1,50	2,63	2,50	2,10	2,25	2,72

Tab. 8/II

Item \ Durchgang	P/O			P/A			T/O			T/A		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
lebensmüde-lebenslustig	1,14	1,14	1,20	1,28	1,28	1,50	1,20	1,64	1,28	1,14	1,14	1,38
gut - böse	1,20	1,04	1,00	1,14	1,14	1,28	1,14	1,38	1,14	1,14	1,08	1,38
fröhlich - traurig	1,14	1,14	1,28	1,20	1,20	1,38	1,28	1,28	1,20	1,20	1,08	1,38
geliebt - ungeliebt	1,20	1,08	1,08	1,28	1,28	1,28	1,20	1,14	1,20	1,28	1,14	1,28
träge - aktiv	1,75	1,38	2,50	1,28	1,83	2,25	1,28	2,73	2,50	2,00	2,17	2,72
verschlossen - zugewandt	1,20	1,20	1,14	1,20	1,14	1,28	1,20	1,38	1,38	1,28	1,38	1,38
lebendig - leblos	1,20	1,14	1,28	1,20	1,28	1,50	1,14	2,00	1,14	1,20	1,14	1,28
temperamentvoll-schwunglos	2,00	1,50	1,50	1,90	1,50	2,30	1,28	2,80	2,00	2,17	1,20	2,63
aufmerksam - zerstreut	1,40	1,38	1,14	1,56	2,50	2,25	1,75	2,44	1,38	1,50	2,17	1,56
verzweifelt-hoffnungsvoll	1,20	1,28	1,20	1,28	1,28	1,50	1,20	1,50	1,20	1,38	1,56	1,50
zufrieden-unzufrieden	1,28	1,14	1,28	1,28	1,38	1,50	1,38	1,14	1,14	1,38	1,20	1,28
ängstlich-draufgängerisch	2,06	1,92	1,86	2,00	1,56	2,00	2,00	2,00	1,86	1,64	1,70	1,90
kraftvoll-kraftlos	1,70	1,50	1,38	1,38	1,83	2,25	1,50	2,63	1,50	1,50	1,56	2,80
ausgeglichen-rastlos	1,28	1,20	1,14	1,28	1,38	1,28	1,40	1,20	1,14	1,38	1,28	1,20
Median Md	1,28	1,24	1,28	1,28	1,38	1,75	1,28	1,57	1,28	1,28	1,28	1,38

Tab. 9 Polaritätsprofil - Medianwerte

Item \ Durchgang	P/O			P/A			T/O			T/A		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
hoch - tief	2,50	2,83	2,13	2,36	2,50	3,00	2,28	4,50	3,00	2,50	2,00	2,50
schwach - stark	5,00	4,83	5,30	5,25	3,25	3,17	5,63	3,10	4,50	5,50	5,50	3,50
farbig - farblos	3,00	2,90	3,00	2,33	2,33	3,50	2,36	4,50	2,50	2,33	2,25	2,33
aktiv - passiv	3,00	2,75	2,17	3,00	3,00	5,00	2,30	5,25	2,36	2,83	2,33	5,64
leer - voll	4,50	5,00	5,00	4,83	6,00	3,50	5,50	3,00	5,75	5,83	5,67	4,50
klein - groß	4,75	5,00	5,50	5,00	5,00	4,17	5,63	4,00	5,75	5,25	5,70	4,00
kalt - warm	6,00	5,67	5,83	6,10	6,00	5,64	6,25	5,75	5,94	6,33	6,10	6,07
klar - verschwommen	2,50	2,50	2,10	2,30	6,17	5,50	2,07	4,50	2,33	2,83	5,90	5,00
jung - alt	3,00	3,17	2,50	2,33	2,50	3,50	2,17	3,50	2,33	2,50	2,50	3,00
ruhig - erregt	2,17	2,10	2,30	2,50	2,50	2,30	1,90	1,50	1,83	2,33	2,30	1,70
krank - gesund	5,67	5,79	5,93	6,30	4,50	5,50	5,83	5,64	5,94	6,07	5,83	5,17
kontaktfreudig - scheu	2,75	2,64	2,50	2,67	2,30	3,10	2,17	3,10	2,17	2,50	1,90	2,75
gespannt - gelöst	3,17	5,79	5,25	4,50	5,83	5,50	3,50	5,86	6,13	2,33	6,21	5,88
traurig - lustig	5,64	5,21	5,00	5,50	5,50	4,25	5,17	4,00	5,17	5,50	6,25	5,17
unvertraut - vertraut	5,64	5,64	5,72	5,67	5,88	5,63	5,83	5,80	6,00	6,00	6,25	6,00
introvertiert-extravertiert	4,17	4,83	3,30	4,50	5,75	2,83	5,50	3,00	4,17	4,00	5,83	4,50

Tab. 9/II

Item \ Durchgang	P/O			P/A			T/O			T/A		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
schön - häßlich	2,83	2,90	2,50	2,38	3,00	3,50	2,38	2,75	2,50	2,70	2,50	2,83
frisch - müde	4,50	4,50	2,30	4,50	5,75	6,50	2,36	6,06	3,50	5,70	4,50	6,17
feige - mutig	5,50	4,70	5,25	5,63	5,83	4,50	5,50	4,10	5,64	5,25	5,50	4,25
nahe - entfernt	4,00	4,00	3,50	2,50	5,00	5,50	2,25	5,50	3,17	3,00	5,83	5,17
veränderlich - stetig	4,75	4,50	4,83	5,50	3,17	2,83	3,50	5,79	5,63	5,50	3,17	5,17
frei - gezwungen	2,50	2,17	2,13	2,36	2,25	2,50	2,50	2,83	2,13	2,17	2,50	2,30
geordnet - ungeordnet	3,00	2,75	2,83	2,10	5,83	5,50	2,75	2,17	2,50	2,83	4,50	2,50
gut - schlecht	2,36	2,25	2,17	2,21	3,00	3,50	2,13	2,00	2,07	2,36	2,00	2,50
biegsam - steif	2,83	2,75	3,50	3,17	3,00	3,50	2,50	2,36	2,75	2,50	2,75	2,25
schwer - leicht	5,63	5,50	5,50	5,79	4,50	3,50	5,94	4,50	5,64	5,70	5,50	3,17
aggressiv - friedfertig	5,83	6,50	6,00	5,90	6,50	5,83	5,94	6,17	6,33	6,17	6,50	6,25
tot - lebendig	5,50	5,50	6,00	6,17	5,17	4,83	6,30	5,50	5,75	5,79	5,79	4,50
unsicher - sicher	5,67	5,88	6,00	5,67	2,50	4,83	5,25	5,67	5,83	5,67	5,00	5,50
angenehm - unangenehm	2,38	2,70	2,21	2,75	4,50	5,50	3,00	2,25	2,13	2,33	2,50	2,50
zurückhaltend-risikobereit	3,10	3,25	3,50	3,50	3,50	2,83	4,50	2,36	3,17	3,50	4,50	2,90

Tab. 10 Polaritätsprofil - Medianwerte

Umstellung auf einheitlichen Nullpunkt und Zusammenfassung nach HEIMANN

"Zielgerichtete Aktivität"	P/O			P/A			T/O			T/A		
Item \ Durchgang	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
passiv - aktiv	5,00	5,25	5,83	5,00	5,00	3,00	5,70	2,75	5,64	5,17	5,67	2,36
leer - voll	4,50	5,00	5,00	4,83	6,00	3,50	5,50	3,00	5,75	5,83	5,67	4,50
veränderlich - stetig	4,75	4,50	4,83	5,50	3,17	2,83	3,50	5,79	5,63	5,50	3,17	5,17
friedfertig - aggressiv	2,17	1,50	2,00	2,10	1,50	2,17	2,06	1,83	1,67	1,83	1,50	1,75
Median Md	4,62	4,75	4,91	4,91	4,08	2,91	4,50	2,87	5,63	5,33	4,42	3,43

"Übereinstimmung mit der Umwelt"	P/O			P/A			T/O			T/A		
Item \ Durchgang	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
schwach - stark	5,00	4,83	5,30	5,25	3,25	3,17	5,63	3,10	4,50	5,50	5,50	3,50
leer - voll	4,50	5,00	5,00	4,83	6,00	3,50	5,50	3,00	5,75	5,83	5,67	4,50
klein - groß	4,75	5,00	5,50	5,00	5,00	4,17	5,63	4,00	5,75	5,25	5,70	4,00
unvertraut - vertraut	5,64	5,64	5,72	5,67	5,88	5,63	5,83	5,80	6,00	6,00	6,25	6,00
häßlich - schön	5,17	5,10	5,50	5,62	5,00	4,50	5,62	5,25	5,50	5,30	5,50	5,17
feige - mutig	5,50	4,70	5,25	5,63	5,83	4,50	5,50	4,10	5,64	5,25	5,50	4,25
entfernt - nahe	4,00	4,00	4,50	5,50	3,00	2,50	5,75	2,50	4,83	5,00	2,17	2,83
Median Md	5,00	5,00	5,30	5,50	5,00	4,17	5,63	4,00	5,64	5,30	5,50	4,25

Tab. 10/II

"Kontaktfähigkeit - Extraversion"

Item \ Durchgang	P/O			P/A			T/O			T/A		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
klein - groß	4,75	5,00	5,50	5,00	5,00	4,17	5,63	4,00	5,75	5,25	5,70	4,00
kalt - warm	6,00	5,67	5,83	6,10	6,00	5,64	6,25	5,75	5,94	6,33	6,10	6,07
alt - jung	5,00	4,83	5,50	5,67	5,50	4,50	5,83	4,50	5,67	5,50	5,50	5,00
scheu - kontaktfreudig	5,25	5,36	5,50	5,33	5,70	4,90	5,83	4,90	5,83	5,50	6,10	5,25
introvertiert-extravertiert	4,17	4,83	3,30	4,50	5,75	2,83	5,50	3,00	4,17	4,00	5,83	4,50
unsicher - sicher	5,67	5,88	6,00	5,67	2,50	4,83	5,25	5,67	5,83	5,67	5,00	5,50
Median Md	5,12	5,18	5,50	5,50	5,60	4,61	5,73	4,70	5,79	5,50	5,76	5,12

"Aktionsbereitschaft"

Item \ Durchgang	P/O			P/A			T/O			T/A		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
passiv - aktiv	5,00	5,25	5,83	5,00	5,00	3,00	5,70	2,75	5,64	5,17	5,67	2,36
müde - frisch	3,50	3,50	4,70	3,50	2,25	1,50	5,64	1,94	4,50	2,30	3,50	1,83
feige - mutig	5,50	4,70	5,25	5,63	5,83	4,50	5,50	4,10	5,64	5,25	5,50	4,25
schwer - leicht	5,63	5,50	5,50	5,79	4,50	3,50	5,94	4,50	5,64	5,70	5,50	3,17
tot - lebendig	5,50	5,50	6,00	6,17	5,17	4,83	6,30	5,50	5,75	5,79	5,79	4,50
unangenehm - angenehm	5,62	5,30	5,59	5,25	3,50	2,50	5,00	5,75	5,87	5,67	5,50	5,50
Median Md	5,50	5,27	5,54	5,44	4,75	3,25	5,67	4,30	5,64	5,46	5,50	3,71

Tab. 10/III

"Positive Stimmung"

Item \ Durchgang	P/O			P/A			T/O			T/A		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
tief - hoch	5,50	5,17	5,87	5,64	5,50	5,00	5,82	3,50	5,00	5,50	6,00	5,50
schwach - stark	5,00	4,83	5,30	5,25	3,25	3,17	5,63	3,10	4,50	5,50	5,50	3,50
farblos - farbig	5,00	5,10	5,00	5,67	5,67	4,50	5,64	3,50	5,50	5,67	5,75	5,67
klein - groß	4,75	5,00	5,50	5,00	5,00	4,17	5,63	4,00	5,75	5,25	5,70	4,00
kalt - warm	6,00	5,67	5,63	6,10	6,00	5,64	6,25	5,75	5,94	6,33	6,10	6,07
traurig - lustig	5,64	5,21	5,00	5,50	5,50	4,25	5,17	4,00	5,17	5,50	6,25	5,17
introvertiert-extravertiert	4,17	4,83	3,30	4,50	5,75	2,83	5,50	3,00	4,17	4,00	5,83	4,50
unangenehm-angenehm	5,62	5,30	5,59	5,25	3,50	2,50	5,00	5,75	5,87	5,67	5,50	5,50
Median Md	5,25	5,13	5,40	5,37	5,50	4,21	5,63	3,75	5,33	5,50	5,79	5,33

"Affektive Erregung"

Item \ Durchgang	P/O			P/A			T/O			T/A		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
ruhig - erregt	2,17	2,10	2,30	2,50	2,50	2,30	1,90	1,50	1,83	2,33	2,30	1,70
gelöst - gespannt	4,83	2,21	2,75	3,50	2,17	2,50	4,50	2,14	1,87	5,67	1,79	2,12
stetig - veränderlich	3,25	3,50	3,17	2,50	4,83	5,17	4,50	2,21	2,37	2,50	4,83	2,83
friedfertig - aggressiv	2,17	1,50	2,00	2,10	1,50	2,17	2,06	1,83	1,67	1,83	1,50	1,75
Median Md	2,71	2,15	2,52	2,50	2,33	2,40	3,28	1,98	1,85	2,41	2,04	1,93

Tab. 11 Schlaf-Fragebogen

Parameter		Allgem.	P/O	P/A	T/O	T/A
Schlafdauer	Stunden	7	7	7	7	7
	Minuten	34	17	13	8	38
Einschlafen	gut	14	11	13	14	14
	schlecht	0	3	1	0	0
Einschlafritual	benutzt	6	5	4	4	2
	nicht benutzt	8	9	10	10	12
Durchschlafen	ja	14	10	4	10	10
	nein	0	4	10	4	4
Durchschlafstörungen	exogen	3	0	1	1	2
	endogen	5	4	9	3	2
Träume	häufig	4	2	4	4	2
	selten	10	3	2	4	1
	gar nicht	0	9	8	6	11
	angenehm	9	3+	1	3	1
	unangenehm	5	1+	5	5	2
mußte geweckt werden		9+	11	10	12+	10
von allein aufgewacht		4+	3	4	1+	4
Leistungsfähigkeit am nächsten Morgen	sofort	6	7	3	5	2
	verzögert	3	5	4	4	9
	später	5	2	7	5	3
Stimmung nach dem Aufwachen	gut	10	13	7	11	11
	schlecht	4	1	7	3	3

+Frage wurde einmal nicht eindeutig beantwortet und daher nicht gewertet

Signifikante Ergebnisse

In Tab. 12 sind die signifikanten Ergebnisse dargestellt, die sich innerhalb einer Versuchsart beim Vergleich der drei Versuchsdurchgänge ergaben (Längsschnitt).

Tab. 13 zeigt die signifikanten Ergebnisse, die innerhalb eines Versuchsdurchganges beim Vergleich der vier Versuchsarten auftraten (Querschnitt).

Legende der Tabelle 12

1. Spalte: FB = Art des Fragebogens
   - CL = Angstfragebogen "Checkliste" nach BIRBAUMER
   - EAS = Angstfragebogen "Erlanger Angst-Skalen"
   - BS = Befindlichkeits-Skala nach v. ZERSSEN
   - PP = Polaritätsprofil nach HEIMANN

2. Spalte: Item = Symptom oder Gegensatzpaar

3. Spalte: Art des Versuchs
   - P/O = Placebo
   - P/A = Placebo und Alkohol
   - T/O = 20 mg Tranxilium
   - T/A = 20 mg Tranxilium und Alkohol

4. Spalte: DG = Versuchsdurchgang
   - 1 = Nüchterndurchgang
   - 2 = 1. Retest (abends)
   - 3 = 2. Retest (morgens)

5. Spalte: Werte = Zahlenwerte, deren Unterschied signifikant ist

6. Spalte: Niv = Signifikanzniveau in % Irrtumswahrscheinlichkeit

Beispiel:

FB	Item	Art	DG	Werte	Niv
CL	Zittern	T/A	1/2	1,67 - 1,04	5

bedeutet: das Symptom "Zittern" der Checkliste erfährt durch die kombinierte Gabe von Tranxilium und Alkohol eine Abschwächung im 2. Durchgang (= 1. Retest) gegenüber dem Nüchterndurchgang von 1,67 auf 1,04. Diese Abschwächung ist mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit nicht zufällig.

Tab. 13 wird in etwas abweichender Form interpretiert.

Beispiel:

DG	FB	Item	Art 1	Art 2	Werte	Niv
2	CL	Transpiration	P/O	P/A	1,67 - 1,08	5

bedeutet: das Symptom "Transpiration" der Checkliste erreicht im 2. Versuchsdurchgang (= 1. Retest) nach Applikation von Placebo und Alkohol die Symptomstärke 1,08, nach Verabreichung von Placebo allein dagegen 1,67. Dieser Unterschied ist mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant.

Tab. 12 Signifikanzen der Fragebogen-Tests (Längsschnitt)

FB	Item	Art	DG	Werte	Niv
CL	Zittern	T/A	1/2	1,67-1,04	5
CL	Transpiration	P/O	1/3	1,83-1,28	5
CL	Transpiration	T/A	1/2	2,25-1,38	5
CL	Transpiration	T/A	1/3	2,25-1,38	5
CL	Herzklopfen	P/A	1/2	2,00-1,38	5
CL	Herzklopfen	T/O	2/3	1,38-1,50	5
CL	Herzklopfen	T/A	1/2	2,00-1,20	1
CL	Verkrampfung Gesicht	T/A	1/2	1,50-1,14	5
CL	schnellere Atmung	P/O	1/2	1,83-1,20	5
CL	schnellere Atmung	P/O	1/3	1,83-1,38	5
CL	schnellere Atmung	P/A	1/2	2,17-1,67	5
BS	antriebslos - betriebsam	T/O	1/2	1,20-2,60	5
BS	antriebslos - betriebsam	T/O	2/3	2,60-1,28	5
BS	zielstrebig - ziellos	T/O	1/2	1,28-2,63	5
BS	zielstrebig - ziellos	T/O	2/3	2,63-1,20	5
BS	ernst - heiter	T/A	2/3	1,08-1,83	5
BS	einfallsarm-einfallsreich	T/O	2/3	2,63-1,28	5
BS	zerschlagen-munter	T/A	2/3	1,28-2,63	5
BS	träge - aktiv	T/O	1/2	1,28-2,73	1
BS	lebendig - leblos	T/O	1/2	1,14-2,00	5
BS	lebendig - leblos	T/O	2/3	2,00-1,14	5
BS	temperamentvoll-schwunglos	P/A	2/3	1,50-2,30	5
BS	temperamentvoll-schwunglos	T/O	1/2	1,28-2,80	5
BS	temperamentvoll-schwunglos	T/A	2/3	1,20-2,63	5
BS	ängstlich-draufgängerisch	P/A	1/2	2,00-1,56	5
BS	ängstlich-draufgängerisch	P/A	2/3	1,56-2,00	5
EAS	gespannt	P/O	1/3	3,50-4,25	5
EAS	gespannt	P/A	1/2	3,50-4,21	5
EAS	gespannt	T/O	1/2	3,83-4,63	1
EAS	erregt	T/O	1/2	4,10-4,80	5
EAS	unruhig	T/O	2/3	4,80-4,00	5
PP	hoch - tief	T/O	1/2	2,28-4,50	5

Tab. 12/II

FB	Item	Art	DG	Werte	Niv
PP	hoch - tief	T/A	1/2	2,50-2,00	5
PP	hoch - tief	T/A	2/3	2,00-2,50	5
PP	schwach - stark	T/A	1/3	5,50-3,50	5
PP	farbig - farblos	T/O	1/2	2,36-4,50	5
PP	aktiv - passiv	T/O	1/2	2,30-5,25	5
PP	aktiv- passiv	T/O	2/3	5,25-2,36	5
PP	leer - voll	P/A	2/3	6,00-3,50	1
PP	leer - voll	T/O	1/2	5,50-3,00	5
PP	leer - voll	T/O	2/3	3,00-5,75	5
PP	klein - groß	T/O	2/3	4,00-5,75	5
PP	klein - groß	T/A	1/2	5,25-5,70	5
PP	klein - groß	T/A	2/3	5,70-4,00	5
PP	kalt - warm	T/O	1/2	6,25-5,75	1
PP	klar - verschwommen	P/A	1/2	2,30-6,17	1
PP	klar - verschwommen	T/A	1/2	2,83-5,90	1
PP	klar - verschwommen	P/A	2/3	6,17-5,50	1
PP	ruhig - erregt	T/A	1/3	2,33-1,70	5
PP	krank - gesund	P/A	1/3	6,30-5,50	1
PP	krank - gesund	T/A	1/3	6,07-5,17	5
PP	gespannt - gelöst	P/O	1/2	3,17-5,79	5
PP	gespannt - gelöst	T/O	1/2	3,50-5,86	5
PP	gespannt - gelöst	T/O	1/3	3,50-6,13	5
PP	gespannt - gelöst	T/A	1/2	2,33-6,21	1
PP	gespannt - gelöst	T/A	1/3	2,33-5,90	1
PP	introvertiert-extravertiert	P/A	2/3	5,75-2,83	5
PP	introvertiert-extravertiert	T/O	1/2	5,50-3,00	5
PP	introvertiert-extravertiert	T/O	2/3	3,00-4,17	5
PP	frisch - müde	T/O	1/2	2,36-6,06	5
PP	feige - mutig	P/A	1/3	4,50-6,50	1
PP	feige - mutig	P/A	2/3	5,75-6,50	5
PP	nahe - entfernt	T/O	1/2	2,25-5,50	5
PP	geordnet - ungeordnet	P/A	1/2	2,10-5,83	1

Tab. 12/III

FB	Item	Art	DG	Werte	Niv
PP	aggressiv - friedlich	P/O	1/2	5,83-6,50	5
PP	tot - lebendig	T/O	1/2	6,30-5,50	5
PP	tot - lebendig	T/A	2/3	5,79-4,50	5
PP	zurückhaltend-risikobereit	T/O	1/2	4,50-2,36	1
PP	zurückhaltend-risikobereit	T/O	2/3	2,36-3,17	5
PP	zurückhaltend-risikobereit	T/A	2/3	4,50-2,90	5

Tab. 13

Signifikanzen der Fragebogentests (Querschnitt)

DG	FB	Item	Art1	Art2	Werte	Niv
1	CL	Verkrampfung des Magens	P/A	T/A	1,75-1,20	5
1	EAS	furchtsam	P/A	T/O	4,50-4,80	5
1	EAS	furchtsam	P/A	T/A	4,50-4,80	5
1	EAS	aufgeregt	P/A	T/O	3,75-4,50	5
1	EAS	bedrückt	P/A	T/O	4,17-4,86	5
1	EAS	bedrückt	T/O	T/A	4,86-4,17	5
2	CL	Transpiration	P/O	P/A	1,67-1,08	5
2	BS	guter Dinge - trübsinnig	P/O	T/O	1,04-1,50	5
2	BS	antriebslos - betriebsam	T/O	T/A	2,60-1,38	5
2	BS	ernst - heiter	T/O	T/A	2,44-1,08	5
2	BS	pessimistisch-optimistisch	T/O	T/A	1,50-1,08	5
2	BS	zerschlagen - munter	P/O	T/O	1,14-2,17	5
2	BS	träge - aktiv	P/O	T/O	1,38-2,73	5
2	BS	lebendig - leblos	P/O	T/O	1,14-2,00	5
2	BS	lebendig - leblos	T/O	T/A	2,00-1,14	5
2	BS	temperamentvoll-schwunglos	P/O	T/O	1,50-2,80	5
2	BS	temperamentvoll-schwunglos	P/A	T/O	1,50-2,80	5
2	BS	temperamentvoll-schwunglos	T/O	T/A	2,80-1,20	5
2	EAS	unruhig	T/O	T/A	4,80-4,10	5
2	PP	hoch - tief	P/O	T/A	2,83-2,00	1
2	PP	hoch - tief	P/A	T/A	2,50-2,00	5
2	PP	hoch - tief	T/O	T/A	4,50-2,00	1
2	PP	farbig - farblos	T/O	T/A	4,50-2,25	5
2	PP	klar - verschwommen	P/O	P/A	2,50-6,17	1
2	PP	klar - verschwommen	P/O	T/A	2,50-5,90	0,1
2	PP	klar - verschwommen	P/A	T/O	6,17-4,50	5
2	PP	klar - verschwommen	T/O	T/A	4,50-5,90	5
2	PP	kontaktfreudig - scheu	T/O	T/A	3,10-1,90	5
2	PP	traurig - lustig	P/O	T/O	5,21-4,00	5
2	PP	introvertiert-extravertiert	P/A	T/O	5,75-3,00	5
2	PP	introvertiert-extravertiert	T/O	T/A	3,00-5,83	5
2	PP	frisch - müde	P/O	T/O	4,50-6,06	5

Tab. 13/II

DG	FB	Item	Art1	Art2	Werte	Niv
2	PP	feige - mutig	P/A	T/O	5,83-4,10	5
2	PP	geordnet - ungeordnet	P/A	T/O	5,83-2,17	5
2	PP	geordnet - ungeordnet	T/O	T/A	2,17-4,50	5
2	PP	gut - schlecht	P/A	T/A	3,00-2,00	5
2	PP	unsicher - sicher	P/O	P/A	5,88-2,50	5
2	PP	angenehm - unangenehm	P/A	T/A	4,50-2,50	5
2	PP	zurückhaltend-risikobereit	T/O	T/A	2,36-4,50	5
3	CL	schnellere Atmung	P/O	P/A	1,38-2,07	5
3	CL	schnellere Atmung	P/A	T/A	2,07-1,38	5
3	CL	Übelkeit	P/O	P/A	1,08-1,38	5
3	BS	zielstrebig - ziellos	P/A	T/O	2,50-1,20	5
3	BS	zerschlagen - munter	P/A	T/O	2,63-1,28	5
3	BS	zerschlagen - munter	T/O	T/A	1,28-2,63	5
3	BS	gut - böse	P/O	T/A	1,00-1,38	5
3	BS	aufmerksam - zerstreut	P/O	P/A	1,14-2,25	5
3	EAS	nervös	P/O	P/A	4,50-3,93	5
3	EAS	beunruhigt	P/O	P/A	4,86-4,13	5
3	EAS	unruhig	P/O	P/A	4,63-4,00	5
3	PP	hoch - tief	P/O	P/A	2,13-3,00	5
3	PP	schwach - stark	P/O	P/A	5,30-3,17	5
3	PP	aktiv - passiv	P/O	P/A	2,17-5,00	5
3	PP	leer - voll	P/A	T/O	3,50-5,75	5
3	PP	klein - groß	P/O	T/A	5,50-4,00	5
3	PP	klein - groß	T/O	T/A	5,75-4,00	5
3	PP	klar - verschwommen	P/O	P/A	2,10-5,50	1
3	PP	klar - verschwommen	P/O	T/A	2,10-5,00	1
3	PP	klar - verschwommen	T/O	T/A	2,33-5,00	5
3	PP	jung - alt	P/O	P/A	2,50-3,50	5
3	PP	jung - alt	P/A	T/O	3,50-2,33	5
3	PP	ruhig - erregt	P/O	T/A	2,30-1,70	5
3	PP	ruhig - erregt	P/A	T/A	2,30-1,70	5
3	PP	gespannt - gelöst	P/O	T/O	5,25-6,13	5

Tab. 13/III

DG	FB	Item	Art1	Art2	Werte	Niv
3	PP	schön - häßlich	P/O	P/A	2,50-3,50	5
3	PP	frisch - müde	P/O	P/A	2,30-6,50	5
3	PP	gut - schlecht	P/O	P/A	2,17-3,50	5
3	PP	gut - schlecht	P/A	T/O	3,50-2,07	5
3	PP	biegsam - steif	P/A	T/A	3,50-2,25	5
3	PP	tot - lebendig	T/O	T/A	5,75-4,50	1
3	PP	unsicher - sicher	P/O	P/A	6,00-4,83	5
3	PP	angenehm - unangenehm	P/O	P/A	2,21-5,50	5
3	PP	angenehm - unangenehm	P/A	T/O	5,50-2,13	0,1
3	PP	zurückhaltend - risikobereit	P/O	T/A	3,50-2,90	5

Tab. 14 Nebenbefunde

Symptom \ Retest Nr.	P/O		P/A		T/O		T/A	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Ataktische Erscheinungen			2				3	2
Gefühl der Sedierung		1			1		1	1
Müdigkeit	1		2		3		3	2
Starkes Trunkenheitsgefühl			4				4	
Visuelle Störungen	1		1				6	
Amnesie			4				7	
Gleichgewichtsstörungen			3	1			4	2
Kopfschmerzen			2	1				
Unwohlsein/Übelkeit			1	1			2	1
Häufiges Versprechen			1				3	
Gehobene Stimmung					1	1	2	
Motorische Verlangsamung		1	2		1		2	
Unausgeschlafensein				2		3		3
Gefühl, Tranxilium^{R} erhalten zu haben		1	3	1	8		3	4
Gefühl, kein Tranxilium^{R} erhalten zu haben	7	1	3	2	2		4	

Literaturverzeichnis

1. AGIUS S., H.G. EISERT, H. HEIMANN: Essai de classification Psychologique et Physiologique du Syndrome dépressif.
Arch. f. Neurol., Neurochir. und Psychiatrie 106, 105 - 120 (1970)

2. BATTEGAY R.: Alkoholismus aus psychiatrischer Sicht.
Suchtgefahren 2, 52 - 58 (1973)

3. BECKMANN H.: Gebrauch und Mißbrauch von Psychopharmaka.
Med.Welt 27 (N.F.): 523 - 527 (1976)

4. BERTOYE A., D. ROBERT, J.F. BOLOT, P. MONIER, M. BERUARD: Utilisation prolongée de fortes doses de chlorazepate dipotassique.
Lyon Medical 228, 387 - 389 (1972)

5. BRILLINGER H.: Experimentelle Untersuchungen über die psychophysische Leistungsfähigkeit bei Blutalkoholkonzentrationen von ca. 0,8 ‰ und 1,0 ‰ sowie über das Unterscheidungsvermögen hinsichtlich alkoholhaltiger Getränke unterschiedlicher Konzentration.
Inaug. Diss. Tübingen (1977)

6. COOPER A.J., R.V. MAGNUS, M. ROSE, A. PHANJOO, N.P. LANCASTER, P. POLLARD, P. KNOWLSON: Controlled trial of dipotassium chlorazepate ("Tranxene") in anxiety.
Brit. J. Psychiat. 123, 475 - 476 (1973)
zitiert nach DUREMAN u. NORRMAN (1975)

7. CURRY S. Clin. Pharmacol. Therap. 16, 192 - 197 (1974)
zitiert nach SKUPIN u. FRANZKE (1975)

8. DUREMAN J., B. NORRMAN: Clinical and Experimental Comparison of Diazepam, Chlorazepate and Placebo.
Psychopharmacologia (Berl.) 40, 279 - 284 (1975)

9. FELLER I.: Experimentelle Untersuchungen über objektiv meßbare und subjektiv registrierbare Veränderungen der psychophysischen Leistungsfähigkeit bei Blutalkoholkonzentrationen zwischen 0,7 - 0,8 ‰.
Inaug. Diss. Tübingen (1976)

10. FEUERLEIN W.: Alkoholismus - Mißbrauch und Abhängigkeit.
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1975)

11. FREYBERGER H., V. LEUTNER
Med.Welt 25 (N.F.) 313 - 316 (1974)
zitiert nach LEUTNER (1975)

12. FÜLGRAFF G.: Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie. Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1975)

13. GOTTWALD K.: Experimentelle Untersuchungen über Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Oxazepam beim Menschen. Inaug. Diss. Tübingen (1977)

14. GRÜNBERGER J.: Psychodiagnostik des Alkoholkranken Verlag Wilhelm Maudrich Wien/München/Bern (1977)

15. HAASE H.J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Pharmaka. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart/New York (1972) zitiert nach BECKMANN (1976)

16. HARRIS P.G.: Patient Acceptance as a Factor in the Effectiveness of Treatment: an Open Assessment of Potassium Chlorazepate and Lorazepam in Anxiety. Curr.med.res.opin. 2, 664 - 668 (1975)

17. HEIMANN H., L. HÜRSCH, H.G. EISERT, H. HUBER: Klinische und experimentelle Objektivierung von Stimmungsänderungen. Arzneim.-Forsch. 19, 467 - 469 (1969)

18. HOLMBERG G., B. LIVSTEDT: A New Benzodiazepine Derivative, Chlorazepate. Arzneim.-Forsch. 22, 916 - 919 (1972)

19. HURST P.M., R. RADLOW, M.F. WEIDNER, S. ROSS: Drugs and Placebos: Drug Guessing by Normal Volunteers. Psychological Reports 33, 683 - 694 (1973)

20. ITIL T.M., W. HSU, E. CIG: "Anxiolytic" Profile and "Bioavailability" of Chlorazepate Dipotassium Based on Quantitative Pharmaco-Electroencephalography. Aggressologie 14, 203 - 212 (1973) zitiert nach DUREMAN u. NORRMAN (1975)

21. KALIN R.: Effects of Alcohol on Memory. J.abnorm.soc.Psychol. 69, 635 - 641 (1964) zitiert nach GRÜNBERGER (1977)

22. KANTO J., E. IISALO, V. LEHTINEN, J. SALMINEN: The Concentrations of Diazepam and its Metabolites in the Plasma after an Acute and Chronic Administration. Psychopharmacologia (Berl.) 36, 123 - 131 (1974) zitiert nach DUREMAN u. NORRMAN (1975)

23. KASICH A.M.: Chlorazepate Dipotassium in the Treatment of Anxiety Associated with Chronic Gastrointestinal Disease. Curr.ther.Res. 15, 83 - 91 (1973) zitiert nach DUREMAN u. NORRMAN (1975)

24. KATKIN E.S., W.N. HAYES, A.I. TEGER, D.G. PRUITT:
Effects of Alcoholic Beverages Differing in Congener Content on Psychomotor Tasks and Risk Taking.
Quart.J.Stud.Alc.Suppl. 5, 101 - 114 (1970)
zitiert nach GRÜNBERGER (1977)

25. KUSCHINSKY G., H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1974)

26. KUSCHINSKY G.: Medikamente und Straßenverkehr.
Dt. Ärzteblatt 30, 1977 - 1979 (1976)

27. LEUTNER V.: Zum Wirkungsprofil der Tranquilizer und Breitband-Psychosomatika.
Med.Welt 26 (N.F.) 1221 - 1224 (1975)

28. LEUTNER V.: Schlaf, Schlafstörung, Schlafmittel.
Notabene Medici 1, 7 - 14 (1977)

29. MALLACH H.J., A. MOOSMAYER, J.M. RUPP: Zur gaschromatographischen Analytik der Benzodiazepine.
1. Mitteilung: Medazepam und seine Metabolite.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23, 614 - 616 (1973)

30. MÜLLER C.: Lexikon der Psychiatrie.
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York (1973)

31. OSGOOD C.E., G.J. SUCI, P.H. TANNENBAUM: The Measurement of Meaning.
University of Illinois Press, Urbana 1957

32. PICHOT, REIMAN: L'effect de l'ingestion d'alcool sur le niveau d'aspiration.
Rev.psychol.appl. 9, 237 - 247 (1959)
zitiert nach GRÜNBERGER (1977)

33. RAVEUX R., P. GROS, J. NAVARRO: Etude de l'excrétion du chlorazépate dipotassique et de ses metabolites urinaires.
Bulletin de Chimie thérapeutique 5, 357 - 360 (1969)

34. REINHARDT G., P. ZINK: Veränderungen des subjektiven Befindens durch Alkohol.
Blutalkohol 2, 129 - 135 (1972)

35. REJENT T.A., K.C. WAHL: Diazepam Abuse: Incident, Rapid Screening and Confirming Methods.
Clin.Chem. 22/6, 889 - 891 (1976)

36. ROBIN A., S.H. CURRY, R. WHELPTON: Clinical and Biochemical Comparison of Chlorazepate and Diazepam.
Psychological Medicine 4, 388 - 392 (1974)

37. SENTKER H.J.: Methodische Untersuchungen zum gaschromatographischen Nachweis von Oxazepam aus Blut und Harn nach Gabe therapeutischer Dosen als Voraussetzung für pharmakokinetische Experimente.
Inaug.Diss. Tübingen (1972)

38. SKUPIN G., H.G. FRANZKE: Tranxilium^{R} 20 (Dikalium-Chlorazepat) als 24 Stunden-Tranquilizer.
Med.Welt 26 (N.F.) 956 - 959 (1975)

39. SOEHRING K., R. SCHÜPPEL: Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Arzneimitteln.
Dtsch.med.Wschr. 91, 1892 - 1896 (1966)
zitiert nach KOLENDA K.-D. (1975)

40. STAAK M., G. EYSSELEIN: Experimentelle Untersuchungen über Veränderungen des Reaktionsverhaltens bei niedrigen Blutalkoholkonzentrationen.
Blutalkohol 13, 187 - 208 (1976 a)

41. STAAK M., HEBERER: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß eines Antimykotikums (Bay b 5097) auf die psychophysische Leistungsfähigkeit.
Int. J.clin. Pharmacol. 8, 198 - 206 (1973 b)

42. STAAK M., A. MOOSMAYER
Arzneim.-Forsch. (1977) (im Druck)

43. STAAK M., R. PIETSCH: Untersuchungen des Reaktionsverhaltens und der subjektiven Erwartungshaltung im Alkohol-Placebo-Versuch.
Blutalkohol 13, 377 - 388 (1976 b)

44. STAAK M., E. SPRINGER, P. SCHOOR: Experimentelle Untersuchungen über die subjektiv registrierbare Wirkung niedriger Blutalkoholkonzentrationen im Doppelblindversuch.
Blutalkohol 10, 17 - 24 (1973 a)

45. WEINEL H., P. WOLTERS, J.D. KRUSE-JARRES: Endogastrale Magensafttitration und Alkoholresorption.
Med.Klin. 69, 2067 - 2070 Nr. 50 (1974)

46. WIERSUM J.: Chlorazepate Dipotassium in Anxiety: a Double-Blind Trial with Diazepam Controls.
Curr.ther.Res. 14, 442 - 447 (1972)
zitiert nach DUREMAN und NORRMAN (1975)

47. v. ZERSSEN D., D.M. KOELLER, E.R. REY: Die Befindlichkeits-Skala (B-S), ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen.
Arzneim.-Forsch. 20, 915 - 918 (1970)

Lebenslauf

Am 6. November 1949 wurde ich, Heinrich Theodor Strohm, als Sohn des Dr. med. Theodor Strohm und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Wurster, in Tübingen geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Mörikeschule in Tübingen-Derendingen, von 1960 bis 1968 das Kepler-Gymnasium in Tübingen. Dort legte ich im Jahre 1968 die Reifeprüfung ab.

Nach einem Krankenpflegepraktikum im Psychiatrischen Landeskrankenhaus Langenfeld/Rheinland begann ich im WS 1969/70 das Studium der Psychologie an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Im WS 1971/72 legte ich die Diplom-Vorprüfung ab.

Ab SS 1972 begann ich das Studium der Medizin.
Das Vorphysikum bestand ich im WS 1972/73, das Physikum im SS 1974.

Das 1. Staatsexamen bestand ich im WS 1975/76,
das 2. Staatsexamen im WS 1977/78,
das 3. Staatsexamen am 30. 4. 79.

Druck und Gesamtherstellung:

Bölk & Schulz · Kopier- und Drucktechnik
Bismarckstr. 92
7400 Tübingen · Tel. 07071/32321